

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg daratumumabo (*daratumumabum*) (1 ml yra 20 mg daratumumabo).

Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg daratumumabo (*daratumumabum*) (1 ml yra 20 mg daratumumabo).

Daratumumabas yra žmogaus monokloninis IgG1κ antikūnas prieš CD38 antigeną, gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (angl. *Chinese hamster ovary*), naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 5 ml infuzinio tirpalo flakone yra 273,3 mg sorbitolio (E420).

Kiekviename 20 ml infuzinio tirpalo flakone yra 1093 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Tirpalas yra bespalvis arba geltonas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DARZALEX yra skirtas:

- derinant su lenalidomidu ir deksametazonu arba su bortezumibu, melfalanu ir prednizonu gydymui suaugusiems pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija;
- derinant su bortezumibu, talidomidu ir deksametazonu gydymui suaugusiems pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija;
- derinant su lenalidomidu ir deksametazonu arba su bortezumibu ir deksametazonu gydymui daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija;
- kaip monoterapija gydymui suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba yra atspari daugybinė mieloma, kurie anksčiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi ir imunomodulatoriumi, ir kuriems buvo stebėtas ligos progresavimas paskutiniosios terapijos metu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

DARZALEX suleisti turi sveikatos priežiūros specialistas, ir tik tokioje aplinkoje, kur yra gaivinimo įranga.

Prieš infuziją ir po infuzijos reikia vartoti vaistinius preparatus, kurie mažintų su daratumumabo infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką. Žiūrėti žemiau „Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai“, „Su infuzija susijusių reakcijų gydymas“ ir 4.4 skyrių.

Dozavimas

Dozavimo planas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu (4 savaitinių trukmės ciklo dozavimo režimas) ir gydymui monoterapija

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 16 mg/kg kūno masės, vartojama kaip intraveninė infuzija, vadovaujantis toliau 1 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

1 lentelė: DARZALEX dozavimo planas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu (Rd) (4 savaitinių ciklo dozavimo režimas) ir gydant monoterapija

Savaitės	Planas
1-8 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 8 dozės)
9-24 ^a savaitės	kas dvi savaites (iš viso 8 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 2 savaites planą, yra skiriama 9 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 4 savaites planą, yra skiriama 25 savaitę.

Per savaitę reikia vartoti 40 mg deksametazono (arba sumažintą 20 mg dozę per savaitę > 75 metų pacientams).

Kartu su DARZALEX vartojamų vaistinių preparatų dozavimo ir vartojimo planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozavimo planas derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (6 savaitinių ciklo režimas)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 16 mg/kg kūno masės, vartojama kaip intraveninė infuzija, vadovaujantis toliau 2 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

2 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu planas (VMP); 6 savaitinių ciklo dozavimo režimas)

Savaitės	Planas
1-6 savaites	kartą per savaitę (iš viso 6 dozės)
7-54 ^a savaitės	kas tris savaites (iš viso 16 dozių)
Nuo 55 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 3 savaites planą, yra skiriama 7 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 4 savaites planą, yra skiriama 55 savaitę.

Bortezomibas skiriamas du kartus per savaitę 1, 2, 4 ir 5 pirmojo 6-ių savaitinių ciklo savaitę, paskui kitų aštuonių 6-ių savaitinių ciklų metu skiriant **vieną** kartą per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę. Informacija apie VMP dozę ir dozavimo planą vartojant kartu su DARZALEX pateikiama 5.1 skyriuje.

Dozavimo planas derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (4 savaitinių trukmės ciklo dozavimo režimas) gydyti naujai diagnozuotiems pacientams, kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 16 mg/kg kūno masės, vartojama kaip intraveninė infuzija, vadovaujantis toliau 3 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

3 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu planas (VTd); 4 savaitinių ciklo dozavimo režimas)

Gydymo fazė	Savaitės	Planas
Indukcija	1-8 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 8 dozės)
	9-16 ^a savaitės	kas dvi savaites (iš viso 4 dozės)
Didelių dozių chemoterapijos ir AKLT sustabdymas		
Konsolidavimas	1-8 ^b savaites	kas dvi savaites (iš viso 4 dozės)

^a Pirmoji dozavimo plano kas dvi savaites dozė yra vartojama 9-ąją savaitę.

^b Pirmoji dozavimo plano kas dvi savaites dozė yra vartojama 1-ąją savaitę vėl pradėjus gydymą po AKLT.

Reikia vartoti po 40 mg deksametazono 1-ojo ir 2-ojo ciklą 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją, 22-ąją bei 23-ąją dienomis ir po 40 mg vartoti 3–4 ciklą 1–2 dienomis bei po 20 mg vėlesnėmis dozavimo dienomis (8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją dienomis). 20 mg deksametazono reikia vartoti 5 ir 6-ojo ciklą 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją dienomis.

Kartu su DARZALEX vartojamų vaistinių preparatų dozavimo ir vartojimo planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Derinio su bortezomibu ir deksametazonu dozavimo planas (3 savaičių ciklo režimas)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 16 mg/kg kūno svorio, vartojant kaip infuziją į veną, pagal toliau 4 lentelėje pateiktą dozavimo planą.

4 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu ir deksametazonu (Vd) planas (3 savaičių ciklo dozavimo režimas)

Savaitės	Planas
1–9 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 9 dozės)
10–24 savaitės ^a	kas tris savaites (iš viso 5 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 3 savaites, yra skiriama 10 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 4 savaites, yra skiriama 25 savaitę.

Reikia vartoti po 20 mg deksametazono pirmųjų 8 gydymo bortezomibu ciklą 1-ąją, 2-ąją, 4-ąją, 5-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 11-ąją ir 12-ąją dienomis arba sumažintą 20 mg dozę per savaitę > 75 metų pacientams, taip pat pacientams, kurių nepakankamas svoris (KMI < 18,5), blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas arba jie anksčiau netoleravo gydymo steroidais.

Dozavimo ir vaistinio preparato vartojimo kartu su DARZALEX planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Infuzijos greitis

Praskiestą DARZALEX infuzinį tirpalą reikia leisti į veną pradiniu infuzijos greičiu (kaip nurodyta toliau esančioje 5 lentelėje). Infuzijos greitį galima apsvarsčius palaipsniui padidinti tik tuo atveju, jeigu nebuvo su infuzija susijusių reakcijų.

Siekiant palengvinti vartojimą, pirmoji paskirta 16 mg/kg dozė 1 savaitę gali būti padalyta suvartojant ją per dvi dienas iš eilės, t.y., atitinkamai, 8 mg/kg 1 dieną ir 2 dieną, žr. toliau 4 lentelę.

5 lentelė: DARZALEX (16 mg/kg) infuzijos vartojimo greitis

	Praskiedimo tūris	Pradinis greitis (pirma valanda)	Greičio padidinimas ^a	Didžiausias greitis
1 infuzijos savaitė				
<i>1 pasirinkimas (vienos dozės infuzija)</i>				
1 savaitės 1 diena (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/val.	50 ml/val. kiekvieną val.	200 ml/val.
<i>2 pasirinkimas (padalytos dozės infuzija)</i>				
1 savaitės 1 diena (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/val.	50 ml/val. kiekvieną val.	200 ml/val.
1 savaitės 2 diena (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/val.	50 ml/val. kiekvieną val.	200 ml/val.
2 savaitės (16 mg/kg) infuzija^b	500 ml	50 ml/val.	50 ml/val. kiekvieną val.	200 ml/val.
Tolesnės (vėlesnės nuo 3 savaitės, 16 mg/kg) infuzijos^c	500 ml	100 ml/val.	50 ml/val. kiekvieną val.	200 ml/val.

-
- ^a Apsvarsčius, infuzijos greitį galima palaipsniui padidinti tik tuo atveju, jeigu nebuvo su infuzija susijusių reakcijų.
- ^b Vaistinių preparatą, praskiestą iki 500 ml 16 mg/kg dozei, galima vartoti tik tuo atveju, jeigu nebuvo su infuzija susijusių reakcijų ankstesnę savaitę. Kitais atvejais reikia vartoti vaistinių preparatą, praskiestą iki 1000 ml.
- ^c Tolesnių infuzijų (t. y. vėlesnių nuo 3 savaitės) pradinį greitį modifikuoti (100 ml/val.) galima tik tuo atveju, jeigu nebuvo su infuzija susijusių reakcijų per ankstesnę infuziją. Kitais atvejais ir toliau reikia vartoti vaistinių preparatą, vadovaujantis lentelėje pateiktomis 2 savaitės infuzijos greičio instrukcijomis.

Su infuzija susijusių reakcijų gydymas

Prieš DARZALEX infuziją reikia vartoti vaistinių preparatų, mažinančių su infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką.

Pasireiškus bet kokio sunkumo ar laipsnio su infuzija susijusioms reakcijoms, nedelsiant pertraukti DARZALEX infuziją ir šalinti simptomus.

Gydant su infuzija susijusias reakcijas, gali prireikti papildomai mažinti infuzijos greitį arba nutraukti gydymą DARZALEX pagal toliau pateiktus nurodymus (žr. 4.4 skyrių).

- 1-ojo ir 2-ojo sunkumo laipsnio (lengva ar vidutinio sunkumo) reakcija. Kai tik reakcijos simptomai išnyksta, infuziją reikia atnaujinti perpus mažesniu greičiu nei tas, kuriam esant, pasireiškė su infuzija susijusi reakcija. Jeigu pacientas nepatiria daugiau jokių su infuzija susijusių reakcijos simptomų, infuziją vėl galima greitinti kliniškai reikiamu dydžiu ir intervalais iki didžiausio 200 ml per valandą greičio (5 lentelė).
- 3-ojo sunkumo laipsnio (sunki) reakcija. Kai reakcijos simptomai išnyksta, galima apsvastyti atnaujinti infuziją ne didesniu kaip perpus sumažintu greičiu nei tas, kuriam esant, pasireiškė su infuzija susijusi reakcija. Jeigu pacientas nepatiria daugiau jokių su infuzija susijusių reakcijos simptomų, infuziją vėl galima greitinti reikiamu dydžiu ir intervalais (5 lentelė). Pirmiau aprašytą procedūrą reikia pakartoti tuo atveju, jeigu pasireiškia 3-čiojo sunkumo laipsnio simptomai. DARZALEX vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu trečią kartą pasireiškia 3-čiojo ar didesnio sunkumo laipsnio su infuzija susijusi reakcija.
- 4-ojo sunkumo laipsnio (gyvybei pavojinga) reakcija. Gydymą DARZALEX reikia nutraukti visam laikui.

Praleista dozė

Jei suplanuota DARZALEX dozė praleidžiama, ji turi būti suvartojama nedelsiant ir pagal tai pakoreguotas dozavimo planas, kad būtų išlaikytas gydymo intervalas.

Dozės modifikavimas

Nerekomenduojama mažinti DARZALEX dozės. Hematologinio toksiškumo atveju gali reikėti dozę atidėti, kol atsistatys kraujo ląstelių skaičius (žr. 4.4 skyrių). Informaciją apie vaistinius preparatus, skiriamus derinant su DARZALEX, žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Vaistiniai preparatai prieš infuziją

Prieš infuziją (likus maždaug 1 – 3 valandoms iki kiekvienos DARZALEX infuzijos) visiems pacientams reikia vartoti vaistinių preparatų, kurie sumažina su infuzija susijusių reakcijų riziką, pagal tokį planą:

- Kortikosteroidai (ilgai veikiantys arba vidutinės trukmės)
 - Monoterapija:
metilprednizolono 100 mg ar lygiavertė dozė, vartojama į veną. Po antrosios infuzijos kortikosteroidų dozė gali būti sumažinta (60 mg metilprednizolono, vartojamo per burną ar leidžiamo į veną).
 - Kombinuotas gydymas:
20 mg deksametazono (ar ekvivalento), vartojant prieš kiekvieną DARZALEX infuziją. Kai pagrindinį gydymą specifiniu kortikosteroidu sudaro gydymas deksametazonu, deksametazono gydomoji dozė bus vartojama kaip vaistinis preparatas prieš infuziją, duodamas tomis dienomis, kai atliekama DARZALEX infuzija (žr. 5.1 skyrių).

Prieš pirmą DARZALEX infuziją deksametazonas yra leidžiamas į veną, prieš kitas infuzijas reikia apsvarstyti vartojimą per burną. Papildomo pagrindinio gydymo specifiniais kortikosteroidais (pvz., prednizonu) nereikia vartoti DARZALEX infuzijos dienomis, kai pacientams prieš tai buvo duota deksametazono.

- Antipiretikai (vartojamas per burną paracetamolis nuo 650 iki 1000 mg)
- Antihistamininiai vaistiniai preparatai (25–50 mg vartojamo per burną ar leidžiamo į veną difenhidramino ar lygiavertė dozė).

Vaistiniai preparatai po infuzijos

Siekiant sumažinti uždelstų su infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką, po infuzijos reikia vartoti šiuos vaistinius preparatus:

- Monoterapija:
po visų infuzijų kitas dvi dienas iš eilės (pradedant kitą dieną po infuzijos) reikia vartoti geriamuosius kortikosteroidus (20 mg metilprednizolono arba lygiavertę vidutinės trukmės ar ilgai veikiančių kortikosteroidų dozė, atsižvelgiant į vietinius reikalavimus).
- Kombinuotas gydymas:
kitą dieną po DARZALEX infuzijos, apsvarsčius, skirti mažos dozės geriamojo metilprednizolono (≤ 20 mg) ar lygiavertę dozė. Tačiau, jeigu po DARZALEX infuzijos yra skiriamas pagrindinis gydymas - specifinis kortikosteroidas (pvz., deksametazonas, prednizonas), papildomai skirti vaistinių preparatų po infuzijos gali nereikėti (žr. 5.1 skyrių).

Be to, pacientams, kuriems buvo diagnozuota lėtinė obstrukcinė plaučių liga, reikia apsvarstyti skirti vartoti vaistinių preparatų po infuzijos, įskaitant trumpai ir ilgai veikiančius bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus bei inhaliuojamuosius kortikosteroidus. Po pirmųjų keturių infuzijų, jeigu pacientas nepatiria sunkių su infuzija susijusių reakcijų, šių inhaliuojamųjų vaistinių preparatų vartojimą po infuzijos galima nutraukti gydytojo nuožiūra.

Herpes zoster viruso reaktyvacijos profilaktika

Reikia apsvarstyti priešvirusines profilaktikos priemones, kad būtų išvengta herpes zoster viruso reaktyvacijos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Jokių oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizių duomenimis, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Jokių oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis populiacijos FK analizių duomenimis, pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

DARZALEX saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

DARZALEX skirtas vartoti į veną. Vaistinis preparatas vartojamas kaip infuzija į veną jį atskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

DARZALEX gali sukelti sunkias ISR, įskaitant anafilaksines reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos gali būti pavojingos gyvybei, ir buvo gauta pranešimų apie mirtinas baigtis.

Infuzijos metu visus pacientus reikia stebėti dėl ISR. Pacientus, kuriems pasireiškė bet kokio sunkumo laipsnio IRS, reikia stebėti ir po infuzijos, kol išnyks simptomai.

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie ISR, pasireiškusias maždaug pusei visų pacientų, gydytų DARZALEX.

Dauguma su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė po pirmosios infuzijos ir buvo 1-2 sunkumo laipsnio (žr. 4.8 skyrių). Keturiems procentams visų pacientų su infuzija susijusi reakcija pasireiškė ne pirmos infuzijos metu. Pasireiškė sunkios reakcijos, įskaitant bronchospazmą, hipoksiją, dusulį, hipertenziją, gerklų edemą, plaučių edemą ir akių nepageidaujamas reakcijas (įskaitant chorioidinę efuziją, ūminę trumparegystę ir ūminę uždarąjo kampo glaukomą). Dažniausiai įtraukiami simptomai buvo nosies užgulimas, kosulys, gerklės sudirginimas, šaltkrėtis, vėmimas ir pykinimas. Rečiau pasireiškiantys simptomai buvo švokštimas, alerginis rinitas, karščiavimas, diskomfortas krūtinėje, niežėjimas, hipotenzija ir neryškus matymas (žr. 4.8 skyrių).

Norint sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką, pacientams reikia skirti išankstinį gydymą antihistamininiais ir antipiretiniais vaistiniais preparatais bei kortikosteroidais prieš gydymą DARZALEX. Jeigu pasireiškia bet kurio sunkumo laipsnio su infuzija susijusi reakcija, DARZALEX infuziją reikia pertraukti ir, jeigu reikia, su infuzija susijusias reakcijas reikia gydyti medicininėmis priemonėmis ir skiriant palaikomąjį gydymą. Pacientams, kuriems yra 1, 2 ar 3 sunkumo laipsnio ISR, atnaujinant infuziją, reikia sumažinti infuzijos greitį. Jeigu pasireiškė anafilaksinė reakcija ar gyvybei pavojinga (4 laipsnio) su infuzija susijusi reakcija, reikia nedelsiant pradėti tinkamą skubų gaivinimą. Gydymą DARZALEX reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Siekiant sumažinti uždelstų su infuzija susijusių reakcijų riziką, visiems pacientams po DARZALEX infuzijos reikia vartoti geriamuosius kortikosteroidus. Be to, reikia apsvarstyti skirti vaistinius preparatus po infuzijos (pvz., inhaliuojamuosius kortikosteroidus, trumpai ir ilgai veikiančius bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus) pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi lėtinė obstrukcinė plaučių liga, kvėpavimo sistemos komplikacijoms, jeigu pasireikštų, gydyti. Jei atsiranda akių simptomų, reikia nutraukti DARZALEX infuziją ir, prieš atnaujinant DARZALEX vartojimą, nedelsiant kreiptis į gydytoją oftalmologą (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija / trombocitopenija

DARZALEX gali sustiprinti neutropeniją ir trombocitopeniją, kurią sukėlė pagrindinis gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu, vadovaujantis pagrindinio gydymo skyrimo informacija, reikia periodiškai stebėti kraujo ląstelių skaičių. Reikia stebėti pacientus, kuriems yra neutropenija, ar nepasireiškia infekcijos simptomų. Gali tekti atidėti DARZALEX infuziją, kol atsistatys kraujo ląstelių skaičius.

Nerekomeduojama mažinti DARZALEX dozę. Reikia apsvarstyti pagalbines priemones: transfuziją ar augimo faktorius.

Sąveika su netiesiogine antiglobulino reakcija (netiesioginis Kumbso mėginys)

Daratumumabas prisijungia prie CD38, kurio nedideli kiekiai yra aptinkami ir ant raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų), todėl gali būti teigiami netiesioginio Kumbso mėginio duomenys. Daratumumabo poveikis teigiamiems netiesioginio Kumbso mėginio duomenims gali išsilaikyti iki 6 mėnesių po paskutiniosios daratumumabo infuzijos. Reikia pripažinti, kad prie eritrocitų prisijungęs daratumumabas gali trukdyti antikūnų prieš antraeilus antigenus aptikimą pacientų serume. Poveikio pacientų ABO ir Rh kraujo grupių nustatymui nebūna.

Prieš pradėdant gydymą daratumumabu, pacientams turi būti nustatyta kraujo grupė ir atlikta patikra. Prieš pradėdant gydymą daratumumabu, galima apsvarstyti atlikti fenotipavimą, atsižvelgiant į vietinę praktiką. Daratumumabas neveikia raudonųjų kraujo ląstelių genotipavimo duomenų ir genotipą galima tirti bet kuriuo laiku.

Jeigu planuojama perpilti kraujo, reikia perspėti kraujo perpylimo centrus apie šią sąveiką su netiesioginiais antiglobulino testais (žr. 4.5 skyrių). Jeigu reikia skubiai perpilti kraują, atsižvelgiant į vietinio kraujo banko patirtį, galima perpilti kryžmiškai netapačią pagal ABO / RhD tapačią eritrocitų masę.

Sąveika su visiško atsako nustatymu

Daratumumabas yra žmogaus *IgG kappa* monokloninis antikūnas, kurį galima aptikti, atliekant ir serumo baltymo elektroforezės (SBE), ir imuninės fiksacijos (IFE) mėginius, kurie naudojami endogeninio M baltymo klinikiniam stebėjimui (žr. 4.5 skyrių). Dėl šios sąveikos kai kuriems pacientams, turintiems *IgG kappa* mielomos baltymą, gali pakisti visiško atsako ir ligos progresavimo nustatymo duomenys.

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija

Buvo pranešimų, kad pacientams, gydytiems DARZALEX, pasireiškė hepatito B viruso reaktyvacija, kai kuriais atvejais ji buvo mirtina. Prieš pradėdant gydymą DARZALEX visus pacientus reikia patikrinti dėl HBV.

Gydymo DARZALEX metu ir mažiausiai šešis mėnesius po gydymo pabaigos stebėkite, ar pacientams, kurių HBV serologinis tyrimas yra teigiamas, nepasireiškia klinikiniai ir laboratoriniai HBV reaktyvacijos požymiai. Pacientus gydykite vadovaudamiesi galiojančiomis klinikinėmis gairėmis. Jei kliniškai tikslinga, apsvarstykite konsultacijos su hepatito specialistu galimybę. Pacientams, kuriems gydymo DARZALEX metu pasireiškė HBV reaktyvacija, gydymą DARZALEX laikinai nutraukite ir pradėkite tinkamą gydymą. Gydymo DARZALEX atnaujinimas pacientams, kuriems HBV reaktyvacija yra tinkamai kontroliuojama, turi būti aptartas su HBV gydymo patirties turinčiais gydytojais.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas paveldimas sutrikimas fruktozės netoleravimas (PFN), nebent yra griežtai būtina.

Kiekvienam pacientui, prieš skiriant šį vaistinį preparatą, reikia išsamiai įvertinti anksčiau pasireiškusius PFN simptomus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi daratumumabas yra IgG1 κ monokloninis antikūnas, nenumatoma, kad ekskrecija per inkstus ir kepenų fermentų veikiamas metabolizmas galėtų būti pagrindiniais eliminacijos keliais. Taip pat nenumatoma, kad vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų pokyčiai galėtų paveikti daratumumabo eliminaciją. Dėl didelio giminingumo unikaliam CD38 epitopui nesitikima, kad daratumumabas paveiktų vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus.

Klinikinis daratumumabo derinio kartu su lenalidomidu, pomalidomidu, talidomidu, bortezomibu ir deksametazonu farmakokinetikos įvertinimas neatskleidė kliniškai reikšmingos daratumumabo ir šių mažos molekulinės masės vaistinių preparatų sąveikos.

Sąveika su netiesiogine antiglobulino reakcija (netiesioginis Kumbso mėginys)

Daratumumabas prisijungia prie eritrocitų CD38 ir sąveikauja su kraujo suderinamumo mėginiais, įskaitant antikūnų nustatymo atrankinės patikros ir kryžminio suderinamumo duomenis (žr. 4.4 skyrių). Daratumumabo sąveiką galima sumažinti, įskaitant eritrocitų paruošimo ditiotreitolio (DTT) reagentu, kuriuo daratumumabas išstumiamas iš jungties, arba kitais šalyje patvirtintais metodais. Kadangi *Kell* kraujo grupių sistema taip pat yra jautri DTT poveikiui, *Kell* neigiami vienetai po atmetimo turėtų būti pateikti ar patikrinti dėl alogeninių antikūnų, naudojant DTT paveiktus eritrocitus. Arba taip pat galima apsvarstyti atlikti fenotipavimą ar genotipavimą (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika su serumo baltymo elektroforezės ir imuninės fiksacijos mėginiais

Daratumumą galima aptikti serumo baltymo elektroforezės (SBE) ir imuninės fiksacijos (IFE) mėginiais, kurie atliekami stebint monokloninių imunoglobulinų (M baltymo) ligas. Tai gali lemti klaidingai teigiamus SBE ir IFE mėginių duomenis pacientams, turintiems *IgG kappa* mielomos baltymą, ir daryti įtaką visiško atsako pagal tarptautinės mielomos darbo grupės (angl., *the International Myeloma Working Group [IMWG]*) kriterijus įvertinimui. Pacientams, kuriems nuolat stebimas labai geras dalinis atsakas, esant įtarimui, kad daratumumabas trukdo tyrimo vertinimui, apsvarstykite galimybę atlikti patvirtintą daratumumabui specifinį IFE mėginį, kad atskirtumėte daratumumą nuo bet kokio paciento kraujo serume likusio endogeninio M baltymo, siekiant palengvinti visiško atsako nustatymą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo daratumumabu metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie daratumumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais nepakanka, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). DARZALEX nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nevartojančioms kontracepcijos.

Žindymas

Nėra žinoma, ar daratumumabas išsiskiria į žmogaus pieną. Rizikos naujagimiams ir (ar) kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti / susilaikyti nuo žindymo, ar nutraukti gydymą DARZALEX.

Vaisingumas

Duomenų, leidžiančių nustatyti galimą daratumumabo poveikį moterų ar vyrų vaisingumui, nėra (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DARZALEX gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pranešimų apie nuovargį pacientams, vartojantiems daratumumą, ir į tai reikia atsižvelgti, kai vairuojama ar dirbama su mechanizmais.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos ($\geq 20\%$ pacientų) buvo ISR, nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, karščiavimas, dusulys, kosulys, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferinė edema, astenija, periferinė sensorinė neuropatija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo sepsis, pneumonija, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, plaučių edema, gripas, karščiavimas, dehidracija, viduriavimas ir prieširdžių virpėjimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė DARZALEX vartojantiems pacientams, suvestinė yra pateikta 6 lentelėje. Duomenys parodo DARZALEX (16 mg/kg) poveikį 2 066 pacientų, sergančių daugybine mieloma, įskaitant 1 910 pacientus, kurie vartojo DARZALEX derinant su pagrindiniu gydymo planu, ir 156 pacientus, kurie vartojo DARZALEX monoterapiją. Taip pat įtrauktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką.

Tyrimo MMY3006 metu CD34+ ląstelių skaičius D-VTd grupėje, lyginant su VTd grupe, buvo mažesnis (mediana: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd: $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), o tarp tų pacientų, kurie užbaigė mobilizaciją, daugiau pacientų D-VTd grupėje vartojo pleriksaforo, lyginant su pacientais VTd grupėje (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Prigijimo ir kraujodaros atsistatymo dažnis D-VTd ir VTd grupėse tarp pacientų, kuriems buvo atlikta transplantacija, buvo panašus (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; nustatyta pagal neutrofilų $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocitų $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ir trombocitų $> 50 \times 10^9/\text{l}$ skaičiaus atsistatymą be transfuzijos).

Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugybine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems DARZALEX 16 mg/kg

Organų sistemų klasės	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Dažnumas (%)	
			Visi laipsniai	3-4 laipsnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a	Labai dažnas	41	3
	Bronchitas ^a		17	2
	Pneumonija ^a		16	10
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas	8	1
	Gripas		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Citomegalo viruso infekcija ^a		1	< 1*
	COVID-19 ^d	7	4	
Hepatito B viruso reaktyvacija ^b	Nedažnas	-	-	

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^a	Labai dažnas	44	39
	Trombocitopenija ^a		31	19
	Anemija ^a		27	12
	Limfopenija ^a		14	11
	Leukopenija ^a		12	6
Imuninės sistemos sutrikimai	Hipogamaglobulinemija ^a	Dažnas	3	< 1*
	Anafilaksinė reakcija ^b	Retas	-	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	12	1
	Hiperglikemija	Dažnas	7	3
	Hipokalcemija		6	1
	Dehidracija		3	1*
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija	Labai dažnas	32	3
	Galvos skausmas		12	< 1*
	Parestezija		11	< 1
	Sinkopė	Dažnas	2	2*
Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas	Dažnas	4	1
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^a	Labai dažnas	10	5
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys ^{+a}	Labai dažnas	25	< 1*
	Dusulys ^{+a}		21	3
	Plaučių edema ^a	Dažnas	1	< 1
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	33	1
	Viduriavimas		32	4
	Pykinimas		26	2*
	Vėmimas		16	1*
	Pankreatitas ^a	Dažnas	1	1
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Labai dažnas	18	2
	Raumenų spazmai		14	< 1*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas	26	4
	Periferinė edema ^a		26	1
	Karščiavimas		23	2
	Astenija		21	2
	Šaltkrėtis	Dažnas	9	< 1*
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija ^c	Labai dažnas	40	4

* 4-jo sunkumo laipsnio nebuvo.

^a Nurodo sugrupuotus terminus.

^b Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką.

^c Su infuzija susijusi reakcija apima tyrėjo apibrėžtus su infuzija susijusius reiškinius, žr. toliau.

^d Dažnis apskaičiuotas remiantis pacientų pogrupiu, kuriems 2020 m. vasario 1-ąją dieną arba vėliau (COVID-19 pandemijos pradžioje) tyrimų MMY3003, MMY3006, MMY3008 ir MMY3013 metu buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Klinikinių tyrimų metu (taikant monoterapiją ir kombinuotą gydymą; N = 2 066) pasireiškusių bet kokio laipsnio ISR dažnis buvo 37 % po pirmosios (16 mg/kg, 1 savaitė) DARZALEX infuzijos, 2 % po 2 savaitės infuzijos ir bendrai 6 % po kitų infuzijų. Mažiau nei 1 % pacientų pasireiškė 3/4-ojo sunkumo laipsnių ISR po 2 savaitės ar kitų infuzijų.

Reakcijos pasireiškimo laiko mediana buvo 1,5 val. (intervale nuo 0 iki 72,8 val). Infuzijos modifikacijos dažnis dėl reakcijų buvo 36 %. Medianinė 1-os savaitės, 2-os savaitės ir tolesnių 16 mg/kg infuzijų trukmė atitinkamai buvo maždaug 7, 4 ir 3 val.

Sunkios ISR apėmė bronchospazmą, dusulį, gerklų edemą, plaučių edemą, akių nepageidaujamas reakcijas (įskaitant chorioidinę efuziją, ūminę trumparegystę ir ūminę uždarąjo kampo glaukomą), hipoksiją ir hipertenziją. Kitos nepageidaujamos ISR buvo nosies užgulimas, kosulys, šaltkrėtis, gerklės sudirginimas, neryškus matymas, vėmimas ir pykinimas (žr. 4.4 skyrių).

AKLT grupėje laikinai nutraukus DARZALEX dozavimą (tyrimo MMY3006 metu) vidutiniškai 3,75 (intervalas: 2,4; 6,9) mėnesio, su infuzija susijusių reakcijų dažnis vėl atnaujinus gydymą DARZALEX buvo 11 % pirmos infuzijos po AKLT metu. Atnaujinant gydymą buvo naudojamas toks pat infuzijos greitis / praskiedimo tūris, koks buvo paskutinės DARZALEX infuzijos metu prieš laikiną gydymo nutraukimą dėl AKLT. Su infuzija susijusių reakcijų, pasireiškiančių atnaujinus gydymą DARZALEX po AKLT, simptomai ir sunkumas (3/4 laipsnio: < 1%) buvo panašūs į pastebėtus ankstesnių tyrimų metu 2-ąją savaitę ar kitų infuzijų metu.

Tyrimo MMY1001 metu pacientai vartojo daratumumabą, taikant kombinuotą gydymą (n = 97), kai pirmoji 16 mg/kg daratumumabo dozė 1 savaitę suvartojama per dvi dienas, t.y., atitinkamai, 8 mg/kg 1 dieną ir 2 dieną. Bet kokio laipsnio ISR dažnis buvo 42 %, ISR 36 % pacientų pasireiškė 1 savaitės 1 dieną, 4 % 1 savaitės 2 dieną ir 8 % po tolesnių infuzijų. Laiko mediana iki reakcijų pasireiškimo pradžios buvo 1,8 val. (intervalas: nuo 0,1 iki 5,4 val.). Infuzijos nutraukimo dėl reakcijų dažnis buvo 30 %. Infuzijos trukmės mediana buvo 4,2 val. 1 savaitės 1 dieną, 4,2 val. 1 savaitės 2 dieną ir 3,4 val. tolesnių infuzijų metu.

Infekcijos

Buvo pranešta apie 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio infekcijas pacientams, kuriems buvo skiriamas kombinuotas gydymas DARZALEX, kaip išvardyta toliau:

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo atkrytis arba yra ligos atsparumas: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota liga: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %, D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumonija buvo dažniausiai pranešta sunki (3-ojo ar 4-ojo laipsnio) infekcija klinikiniuose tyrimuose. Veikliuoju preparatu kontroliuojamų tyrimų metu dėl pasireiškusių infekcijų gydymas buvo nutrauktas 1-4 % pacientų. Mirtinos infekcijos pirmiausia buvo dėl pneumonijos ir sepsio.

Buvo pranešta apie mirtinas infekcijas (5-ojo sunkumo laipsnio) pacientams, kuriems buvo skiriamas kombinuotas gydymas DARZALEX, kaip išvardyta toliau:

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo atkrytis arba yra ligos atsparumas: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota liga: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %, D-VTd: 0 %, VTd: 0 %.

Santrumpos: D=daratumumabas; Vd=bortezomibas-deksametazonas; Rd=lenalidomidas-deksametazonas; Pd=pomalidomidas-deksametazonas; VMP=bortezomibas-melfalanas-prednizonas; VTd=bortezomibas-talidomidas-deksametazonas.

Hemolizė

Teoriškai yra hemolizės rizika. Dėl šio saugumo signalo pacientai bus stebimi klinikinių tyrimų metu ir bus kaupiami duomenys apie saugumą vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Kitos ypatingos populiacijos

III fazės tyrime MMY3007, kuriame buvo palygintas gydymas D-VMP su gydymu VMP pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, pogrupio pacientų, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), saugumo analizė atitiko bendrąją populiaciją (žr. 5.1 skyrių).

Senyviems pacientams

Iš 2459 pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą DARZALEX dozę, 38 % buvo nuo 65 iki 75 metų, o 15 % buvo 75 metų ar vyresni. Remiantis amžiumi veiksmingumo skirtumų pastebėta nebuvo. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis vyresniems nei jaunesniems pacientams. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba yra atspari daugybinė mieloma (n = 1 213),

dažniausios pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė senyviems pacientams (≥ 65 metų), buvo pneumonija ir sepsis. Tarp pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinių kamieninių ląstelių transplantacija ($n = 710$), dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, dažniau pasireiškusi senyviems pacientams (≥ 75 metų), buvo pneumonija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Klinikinių tyrimų duomenų apie perdozavimą nėra. Klinikiniuose tyrimuose buvo vartotos iki 24 mg/kg į veną dozės.

Gydymas

Perdozavus daratumumabo, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju pacientus būtina stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų bei vaistinių preparatų konjugatai, CD38 (38 diferenciacijos klasterio) inhibitoriai, ATC kodas - L01FC01.

Veikimo mechanizmas

Daratumumabas yra IgG1 κ žmogaus monokloninis antikūnas (mAb), kuris prisijungia prie CD38 baltymo, kurio dideli kiekiai aptinkami daugybinės mielomos naviko ląstelių paviršiuje, o taip pat įvairūs šio baltymo kiekiai būna kitų rūšių ląstelių paviršiuje ir audiniuose. Žinoma daug CD38 baltymo funkcijų, pavyzdžiui, receptoriaus valdoma adhezija, signalizavimas ir fermentinis aktyvumas.

Įrodyta, kad daratumumabas stipriai slopina vėžio ląstelių, kurios ekspresuoja CD38, augimą *in vivo*. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daratumumabas gali paveikti įvairias efektorines funkcijas, padėdamas imuninei sistemai sunaikinti vėžio ląsteles. Šie tyrimai rodo, kad piktybiniuose navikuose, kuriuose yra CD38 raiška, daratumumabas gali sužadinti naviko ląstelių lizę, sukeldamas nuo komplemento priklausomą citotoksinį poveikį, nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksinį poveikį ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę. Daratumumabo veikiamą ląstelių lizę sumažina mieloidinės kilmės slopinančių ląstelių (CD38+MDSCs), reguliuojančių T ląstelių (CD38+T_{regs}) ir B ląstelių (CD38+B_{regs}) pogrupį. Žinoma, kad T limfocitai (CD3+, CD4+ ir CD8+) taip pat ekspresuoja CD38 ir šio baltymo raiška priklauso nuo vystymosi stadijos ir aktyvinimo laipsnio. Gydomo daratumumabu metu buvo stebėtas reikšmingas absoliutaus CD4+ ir CD8+ T limfocitų skaičiaus ir jų procentinės dalies padidėjimas visame periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose. Be to, T limfocitų receptoriaus DNR sekos analizė patvirtino, kad patvirtinta, jog gydant daratumumabu, T ląstelių kloniškumas padidėja, o tai rodo, kad moduluojamas imuninis atsakas ir tai gali turėti įtakos klinikiniam atsakui.

Daratumumabas sukelia apoptozę *in vitro* po Fc medijuojamo kryžminio susiejimo. Be to, daratumumabas moduluoja CD38 fermentinį aktyvumą, slopindamas ciklazės fermentinį aktyvumą ir stimuliuodamas hidrolazės aktyvumą. Tokio poveikio *in vitro* reikšmė klinikinėje praktikoje ir įtaka naviko augimui nėra labai aiški.

Farmakodinaminis poveikis

Natūraliųjų kilerių (NK ląstelių) ir T limfocitų skaičius

Žinoma, kad NK ląstelės ekspresuoja didelį kiekį CD38 ir yra jautrūs daratumumabo medijuojamai ląstelių lizei. Gydant daratumumabu, buvo stebėtas NK ląstelių (CD16+CD56+) ir aktyvintų NK ląstelių (CD16+CD56^{dim}) absoliutaus skaičiaus ir jų procentinės dalies periferiniame kraujyje bei kaulų čiulpuose sumažėjimas. Vis dėlto, prieš gydymą buvęs NK ląstelių kiekis įtakos klinikiniam atsakui neturėjo.

Imunogeniškumas

Mažiau kaip 1 % pacientų, kurie klinikinuose tyrimuose buvo gydyti į veną leidžiamu daratumumabu, pradėjus gydymą susiformavo antikūnai prieš daratumumabą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugybinė mieloma

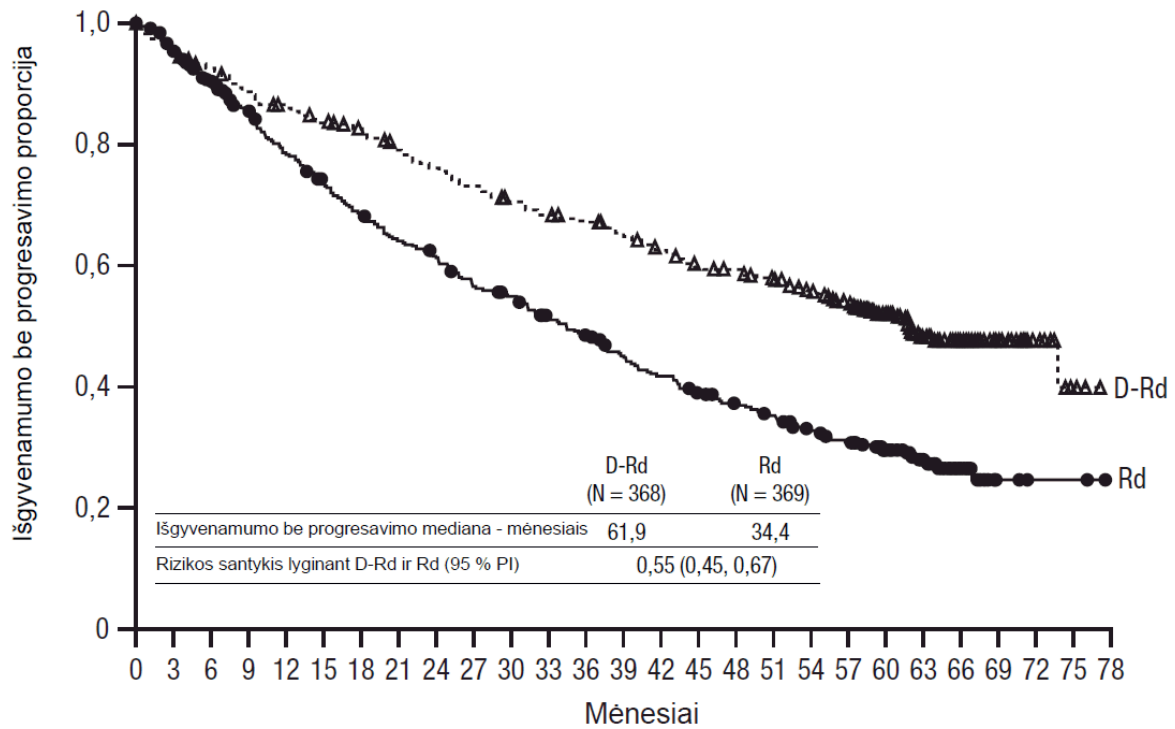
Gydymas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu pacientams, kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija:

Atviraime atsitiktinių imčių veikliuoju preparatu kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3008 buvo lyginamas gydymas DARZALEX 16 mg/kg derinant su lenalidomidu ir maža deksametazono doze (DRd) su gydymu lenalidomidu ir maža deksametazono doze (Rd) pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma. Lenalidomidas (po 25 mg vartojamas per burną vieną kartą per parą 1-21 kartotinių 28 dienų [4 savaitių] trukmės ciklą dienomis) buvo skiriamas su maža geriamojo ar į veną vartojamo deksametazono 40 mg per savaitę doze (arba sumažinta 20 mg per savaitę doze > 75 metų pacientams arba kurių kūno masės indeksas [KMI] < 18,5). DARZALEX infuzijos dieną deksametazonas buvo skiriamas kaip vaistinis preparatas prieš infuziją. Lenalidomido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos, kaip aprašyta gamintojo pateiktuose vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose. Gydymas abiejose grupėse buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 737 pacientai: 368 priskirti į DRd grupę, o 369 – į Rd grupę. Pradinės demografinės ir ligos savybės buvo panašios abiejose gydymo grupėse. Amžiaus mediana buvo 73 metai (intervalas: 45-90), 44 % pacientų buvo ≥ 75 metų. Dauguma buvo baltųjų rasės (92 %), vyriškosios lyties (52 %), 34 % pacientų nustatytas funkcinis balas pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalę buvo 0, 49,5 % tiriamųjų *ECOG* funkcinis balas buvo 1, o 17% – *ECOG* funkcinis balas buvo ≥ 2. Dvidešimt septyniems procentams pacientų pagal Tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (angl. *International Staging System, ISS*) buvo nustatyta I stadijos, 43 % – II stadijos pagal *ISS*, o 29 % – III stadijos pagal *ISS* liga. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), remiantis Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijais ir bendrąjį išgyvenamumą (BI).

Stebėjimo laiko medianai esant 28 mėnesiams pirminė tyrimo MMY3008 IBLP analizė parodė pagerėjimą DRd grupėje, lyginant su Rd grupe; IBLP mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje ji buvo 31,9 mėnesio (santykinė rizika [SR] = 0,56; 95 % PI: 0,43, 0,73; p < 0,0001), o tai atitinka 44 % ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems DRd. Atnaujintos IBLP analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 64 mėn. ir toliau rodė IBLP pagerėjimą pacientams DRd grupėje, lyginant su pacientais Rd grupėje. IBLP mediana buvo 61,9 mėnesio DRd grupėje ir 34,4 mėnesio Rd grupėje (SR=0,55; 95 % PI: 0,45, 0,67).

1 pav.: MMY3008 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė

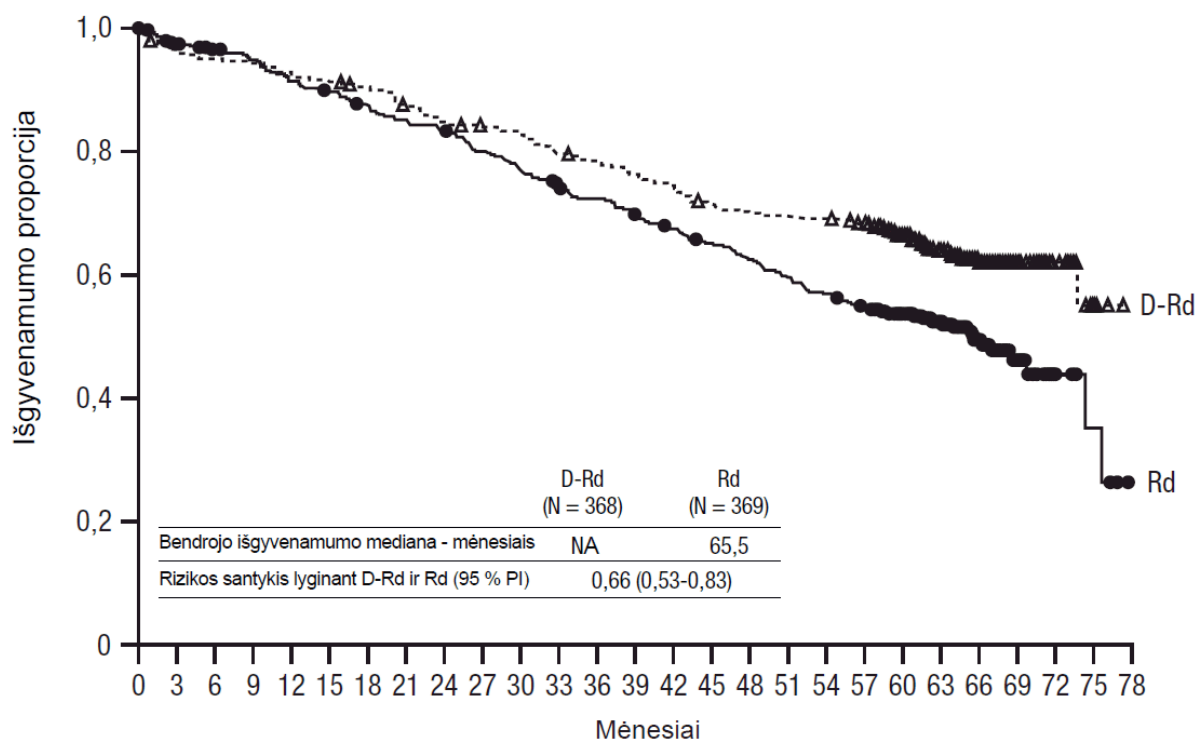


Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Stebėjimo laiko medianai esant 56 mėn., DRd grupėje buvo nustatytas BI pranašumas, lyginant su Rd grupe (SR=0,68; 95 % PI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Atnaujintos BI analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 64 mėn. ir toliau rodė BI pagerėjimą pacientams DRd grupėje, lyginant su pacientais Rd grupėje. BI mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje buvo 65,5 mėnesio (SR=0,66; 95 % PI: 0,53, 0,83).

2 pav.: MMY3008 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Papildomi tyrimo MMY3008 veiksmingumo rezultatai pateikiami toliau 7 lentelėje.

7 lentelė: Papildomi veiksmingumo rezultatai tyrime MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Bendras atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) [n(%)] ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Visiškas atsakas (VA)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Dalinis atsakas (DA)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
VA ar geresnis (įVA + VA)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
LGDA ar geresnis (įVA + VA + LGDA)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
MLL neigiamumo rodiklis ^{a,c} n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % PI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Šansų santykis 95 % PI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-reikšmė ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumabas-lenalidomidas-deksametazonas; Rd=lenalidomidas-deksametazonas; MLL=minimali liekamoji liga; PI=pasikliautinis intervalas

^a Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Nestratifikuotoms lentelėms naudojamas šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis. Šansų santykis > 1 rodo DRd pranašumą.

^e p-reikšmė pagal tikslųjį Fišerio kriterijų.

Atsaką patyrusių asmenų atsako trukmės mediana DRd grupėje buvo 1,05 mėnesio (intervalas: nuo 0,2 iki 12,1 mėnesio), o Rd grupėje – 1,05 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 15,3 mėnesio). Atsako

trukmės mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje ji buvo 34,7 mėnesio (95 % PI: 30,8, neįvertinta).

Gydymas derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (VMP) pacientams, kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija:

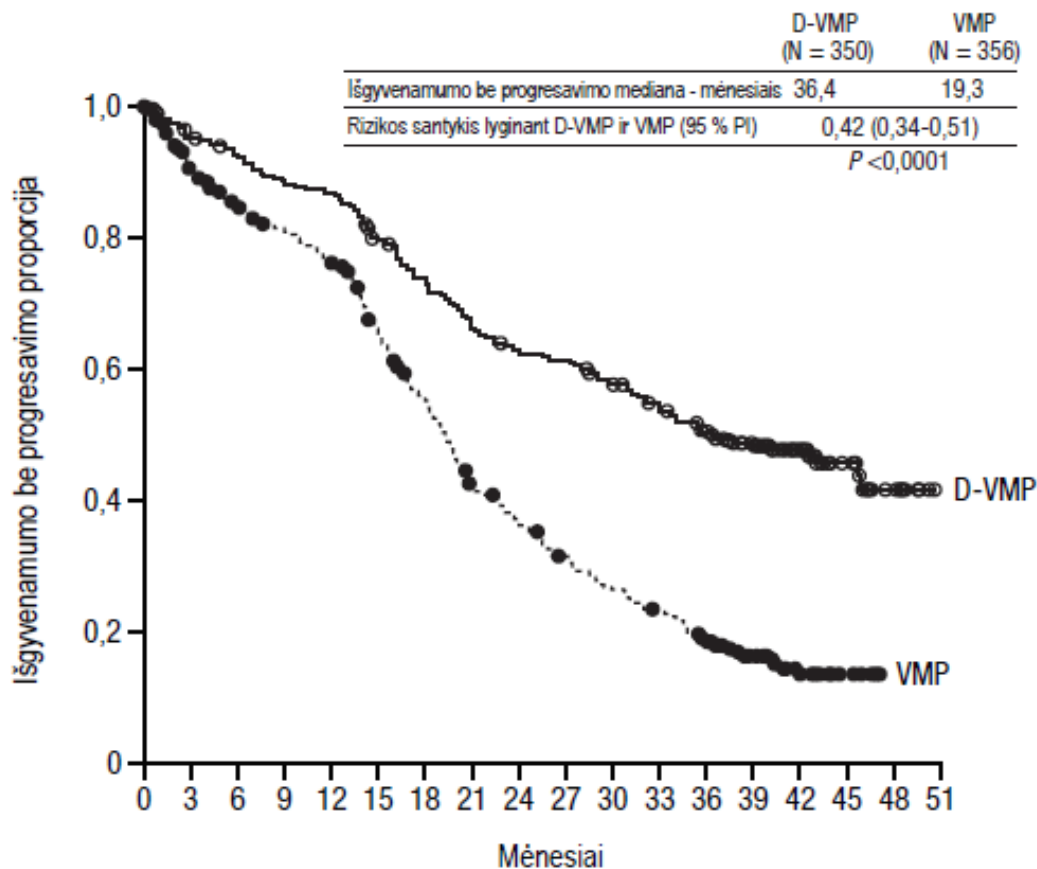
Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3007 buvo lyginamas gydymas DARZALEX, skiriant 16 mg/kg, derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (D-VMP) su gydymu VMP pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma.

Bortezomibas buvo vartojamas kaip poodinė injekcija 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze pirmojo 6 savaitių ciklo metu du kartus per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę (1 ciklas; 8 dozės), paskui aštuonis 6 savaitių ciklus skiriant kartą per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę (2-9 ciklai; 4 dozės ciklo metu). Per burną vartojama melfalano 9 mg/m² ir prednizono 60 mg/m² dozė buvo vartojama 1-4 dienomis devynių 6 savaitių ciklų metu (1-9 ciklai). Gydymas DARZALEX buvo tęsiamas iki ligos progresavimo ar iki netoleruojamų toksinių reiškinių pasireiškimo.

Atsitiktiniu būdu buvo paskirstyti 706 pacientai: 350 paskirta į D-VMP grupę ir 356 į VMP grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios abiejose gydymo grupėse. Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas: 40–93), 30 % pacientų buvo ≥ 75 metų. Dauguma buvo baltųjų rasės (85 %), moterys (54 %), 25 % nustatytas funkcinis balas pagal ECOG skalę buvo 0, 50 % ECOG funkcinis balas buvo 1 ir 25 % ECOG funkcinis balas buvo 2. IgG/IgA/lengvų grandinių forma pacientams buvo atitinkamai 64 %/22 %/10 % atvejų, 19 % buvo I ligos stadija pagal tarptautinę skirstymo stadijomis sistemą (angl. ISS), 42 % buvo II stadijos liga pagal ISS, 38 % buvo III stadijos liga pagal ISS ir 84 % buvo nustatyti standartiniai citogenetiniai rizikos rodikliai. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal IBLP, remiantis *IMWG* kriterijais, ir bendru išgyvenamumu (BI).

Stebėjimo laiko medianai esant 16,5 mėnesio pirminė tyrimo MMY3007 IBLP analizė parodė pagerėjimą D-VMP grupėje lyginant su VMP grupe. D-VMP grupėje IBLP mediana nebuvo pasiekta ir buvo 18,1 mėnesio VMP grupėje (SR = 0,5; 95 % PI: 0,38, 0,65; p < 0,0001). Atnaujintos IBLP analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 40 mėnesių ir toliau rodė D-VMP grupės pacientų IBLP pagerėjimą, lyginant su VMP grupe. IBLP mediana buvo 36,4 mėnesio D-VMP grupėje ir 19,3 mėnesio VMP grupėje (SR=0,42; 95 % PI: 0,34, 0,51; p < 0,0001), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems D-VMP, rizikos sumažėjimą 58 %.

3 pav.: MMY3007 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė

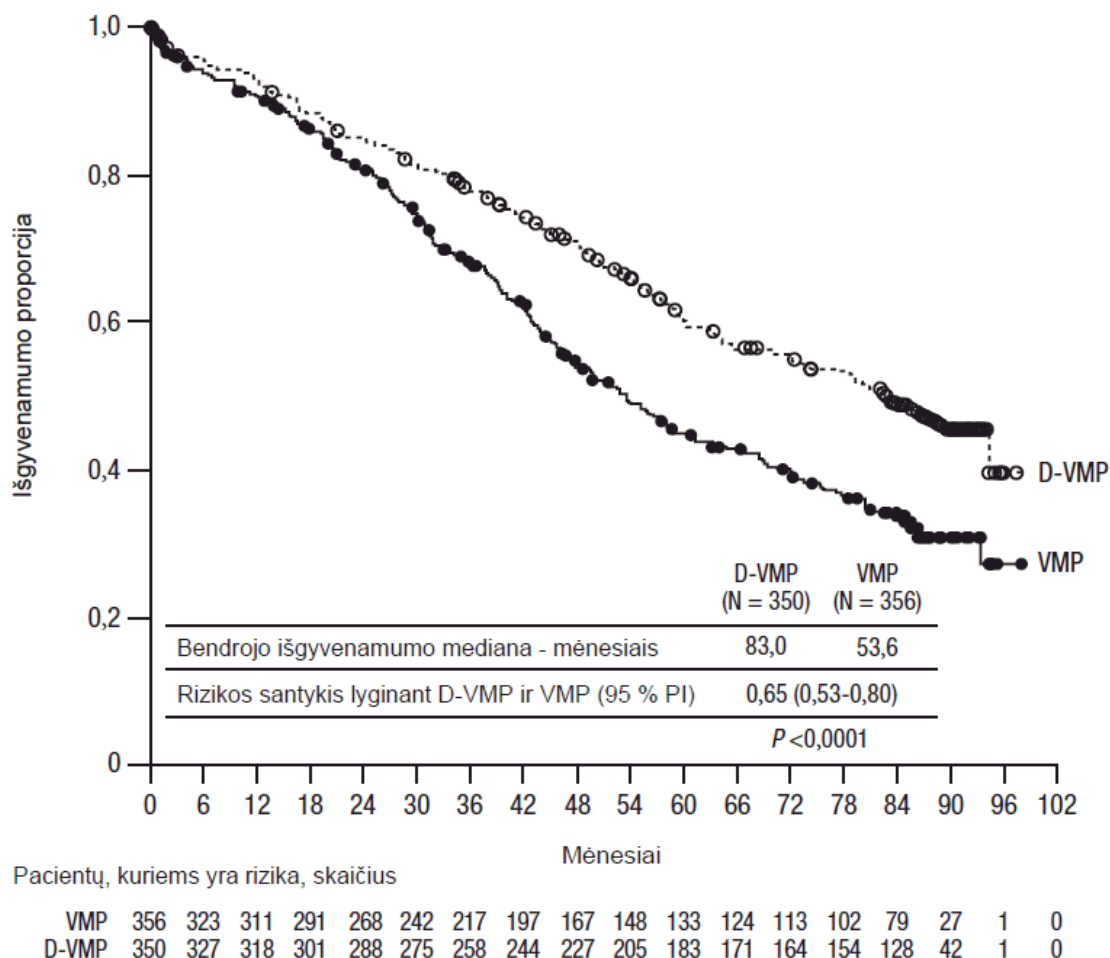


Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Stebėjimo laiko medianai esant 40 mėnesių, D-VMP parodė BI pranašumą, lyginant su VMP grupe (SR=0,60; 95 % PI: 0,46, 0,80; p=0,0003), o tai reiškia mirties pacientams, gydomiems D-VMP, rizikos sumažėjimą 40 %. Stebėjimo laiko medianai esant 87 mėnesiams, BI mediana buvo 83 mėnesiai (95 % PI: 72,5, NA) D-VMP grupėje ir 53,6 mėnesio (95 % PI: 46,3, 60,9) VMP grupėje.

4 pav.: MMY3007 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Papildomi tyrimo MMY3007 veiksmingumo rezultatai pateikiami toliau 8 lentelėje.

8 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3007a veiksmingumo rezultatai

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Bendras atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
Įtikinamas visiškas atsakas (įVA) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Visiškas atsakas (VA) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Dalinis atsakas (DA) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MLL neigiamumo rodiklis (95 % PI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Šansų santykis su 95 % PI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-reikšmė ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumabas-bortezomibas-melfalanas-prednizonas; VMP = bortezomibas-melfalanas-prednizonas; MLL = minimali liekamoji liga; PI = pasikliautinis intervalas

^a Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Stratifikuotoms lentelėms naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis. Šansų santykis > 1 rodo D-VMP pranašumą.

^e p-reikšmė pagal tikslųjį Fišerio kriterijų.

Tarp pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, laiko iki atsako pasireiškimo mediana buvo 0,79 mėnesio (intervalas: 0,4–15,5 mėnesio) D-VMP grupėje ir 0,82 mėnesio (intervalas: 0,7–12,6) VMP grupėje.

Atsako trukmės mediana D-VMP grupėje pasiekta nebuvo ir VMP grupėje buvo 21,3 mėnesio (intervalas: 18,4, negalima įvertinti).

Pogrūpio analizė buvo atlikta bent 70 metų pacientams arba tiems 65–69 metų pacientams, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2, arba jaunesniems kaip 65 metų pacientams, sirgusiems reikšminga gretutine liga arba kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Šio pogrūpio veiksmingumo rezultatai atitiko bendros populiacijos rezultatus. Šiame pogrūpyje IBLP mediana D-VMP grupėje pasiekta nebuvo, o VMP grupėje buvo 17,9 mėnesio (SR = 0,56; 95 % PI: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Bendras atsako dažnis buvo 90 % D-VMP grupėje ir 74 % VMP grupėje (LGDA dažnis: 29 % D-VMP grupėje ir 26 % VMP grupėje, VA: 22 % D-VMP grupėje ir 18 % VMP grupėje, įVA: 20 % D-VMP grupėje ir 7 % VMP grupėje). Šio pogrūpio saugumo rezultatai atitiko bendrąją populiaciją. Be to, pogrūpio pacientų, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), saugumo analizė taip pat atitiko bendrosios populiacijos rezultatus.

Gydymas derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (VTd) pacientams, kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT):

Atvirasis atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas III fazės tyrimas MMY3006 yra dviejų dalių tyrimas. 1-oje dalyje buvo lyginamas pacientų, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems tinka AKLT, indukcinis ir konsoliduojantis gydymas vartojant 16 mg/kg DARZALEX derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (D-VTd) su gydymu bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (VTd). Konsolidavimo fazėje gydymas buvo pradėtas praėjus mažiausiai 30 dienų po AKLT, kai pacientas pakankamai atsigavo ir transplantatas prigijo. 2-oje dalyje tiriamieji, kuriems pasireiškė bent jau dalinis atsakas (DA) iki 100-sios dienos po transplantacijos, buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu arba buvo tik stebimi. Toliau aptariami tik 1-sios dalies rezultatai.

Bortezomibas buvo skiriamas kaip poodinė arba intraveninė injekcija, dozei esant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto, dvi savaites dukart per savaitę (1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) pakartotinių 28 dienų (4 savaitė) indukcinio gydymo ciklą (1-4 ciklas) metu ir po AKLT, atliktos po 4-ojo ciklo, dviejų konsolidavimo ciklą (5 ir 6 ciklas) metu.

Talidomidas buvo skiriamas vartoti per burną po 100 mg per parą šešių bortezomibo ciklą metu. Deksametazonas (vartojamas per burną ar leidžiamas į veną) buvo skiriamas po 40 mg 1-ojo ir 2-ojo ciklo 1-ą, 2-ą, 8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą, 22-ą ir 23-ą dieną, bei 3-ojo ir 4-ojo ciklo metu po 40 mg 1-2 dienomis ir po 20 mg kitomis dozavimo dienomis (8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą dieną). 5-ojo ir 6-ojo ciklo metu 1-ą, 2-ą, 8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą dienomis buvo skiriama po 20 mg deksametazono. DARZALEX infuzijų dienomis deksametazono dozė buvo leidžiama į veną kaip vaistinis preparatas prieš infuziją. Bortezomibo, talidomido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos pagal gamintojo pateikiamą skyrimo informaciją.

Viso buvo randomizuoti 1 085 pacientai: 543 paskirti į D-VTd grupę ir 542 – į VTd grupę. Pradinės abiejų gydymo grupių demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas: 22-65). Visi pacientai buvo ≤ 65 metų: 43 % priklausė amžiaus grupei ≥ 60-65 metų, 41 % buvo amžiaus grupėje ≥ 50-60 metų ir 16 % buvo jaunesni kaip 50 metų. Dauguma buvo vyrai (59 %), 48 % ECOG funkcinis balas buvo 0, 42 % ECOG funkcinis balas buvo 1 ir 10 % ECOG funkcinis balas buvo 2. Keturiasdešimčiai procentų pacientų pagal Tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (angl. *International Staging System, ISS*) buvo nustatyta I stadijos, 45 % – II stadijos pagal *ISS*, o 15 % – III stadijos pagal *ISS* liga.

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal įtinkamo visiško atsako (įVA) dažnį 100-ąją dieną po transplantacijos ir IBLP.

9 lentelė: Tyrimo MMY3006 veiksmingumo rezultatai^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P reikšmė ^b
Atsako vertinimas 100-ąją dieną po transplantacijos			
Įtinkamas visiškas atsakas (įVA)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
VA ar geriau (įVA+VA)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001

Labai geras dalinis atsakas ar geriau (įVA+VA+LGDA)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MLL neigiamas rodiklis ^{c,d} n(%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % PI (%)	(59,5 %, 67,8 %)	(39,3 %, 47,8 %)	
Šansų santykis su 95 % PI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
MLL neigiamas rodiklis kartu su VR ar geriau ^c n(%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % PI (%)	(29,7 %, 37,9 %)	(16,6 %, 23,5 %)	
Šansų santykis su 95 % PI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumabas-bortezomibas-talidomidas-deksametazonas; VTd=bortezomibas-talidomidas-deksametazonas; MLL = minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI=pasikliautinis intervalas

^a Remiantis ketinama gydyti populiacija.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

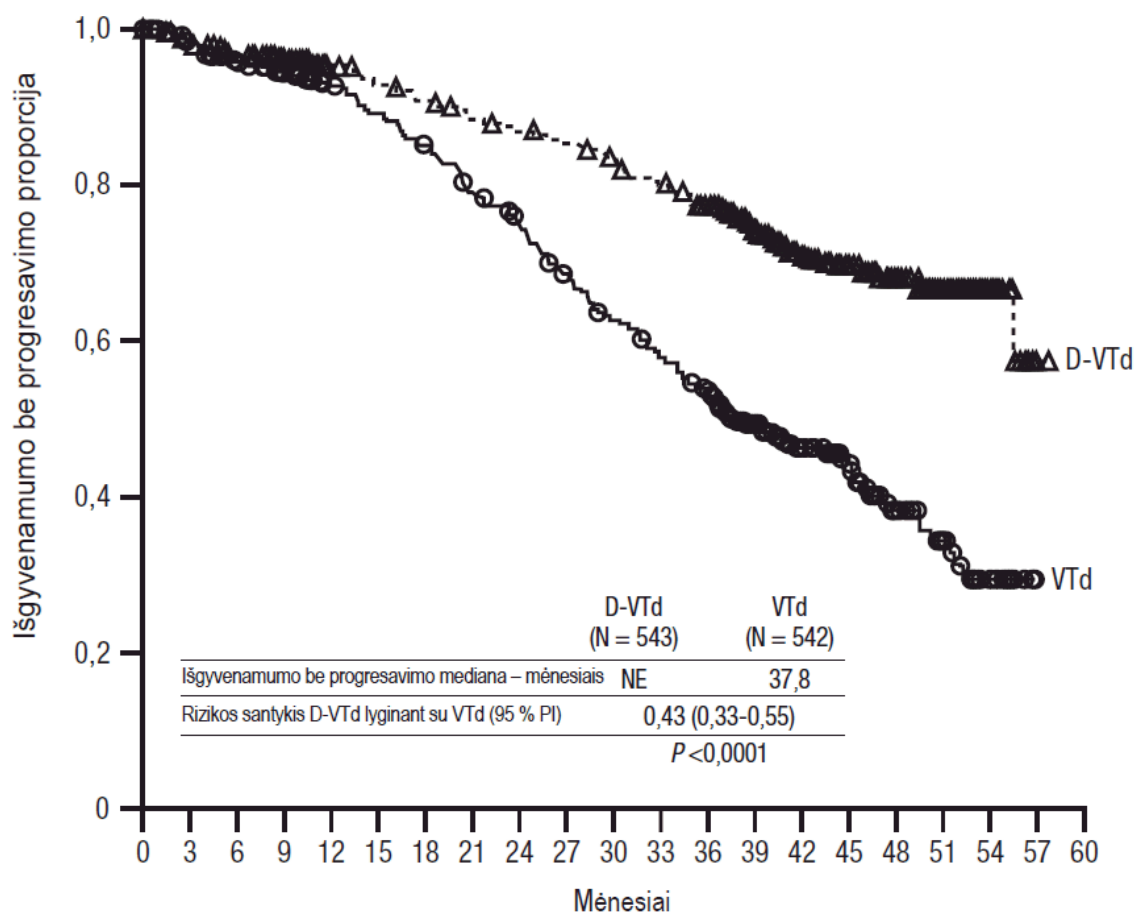
^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Nepaisant atsako pagal IMWG.

^e Stratifikuotoms lentelėms naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis.

Stebėjimo medianai esant 18,8 mėnesio, pirminė IBLP analizė cenzūzuojant pacientus, kurie buvo paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu antrosios randomizacijos metu, parodė RS=0,50; 95 % PI: 0,34, 0,75; p=0,0005. Atnaujintos IBLP analizės rezultatai, stebėjimo medianai esant 44,5 mėnesio, cenzūzuojant pacientus, kurie buvo paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu antrosios randomizacijos metu, parodė RS=0,43; 95 % PI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. IBLP mediana D-VTd grupėje pasiekta nebuvo, o VTd grupėje buvo 37,8 mėnesio.

5 pav.: MMY3006 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė



Skaičius pacientų, kuriems yra rizika

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

Daugybinės mielomos atkrytis arba atspari daugybinė mieloma

Monoterapija:

DARZALEX monoterapijos klinikinis veiksmingumas ir saugumas gydant daugybinės mielomos atkrytį ir atsparią daugybinę mielomą patyrusius suaugusius pacientus, prieš tai gydytus proteosomos inhibitoriais ir imunomodulatoriais ir kuriems po paskutinio gydymo liga progresavo, buvo įrodytas dviem atvirais tyrimais.

Remiantis tyrimo MMY2002 duomenimis, 106 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma, vartojo 16 mg/kg DARZALEX iki tol, kol liga pradėjo progresuoti. Pacientų amžiaus mediana buvo 63,5 metų (kitimo sritis nuo 31 iki 84 metų), 11 % pacientų buvo ≥ 75 metų, 49 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 79 % tiriamųjų buvo europidai. Pacientams pirmiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 5. Aštuoniasdešimt procentų (80 %) pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės (AKLT). Pirmiau buvo gydyta bortezumibu (99 %), lenalidomidu (99 %), pomalidomidu (63 %) ir karfilzomibu (50 %). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 97 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas paskutiniosios terapijos metu, 95 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas ir proteosomos inhibitoriui (PI), ir imunomoduliatoriui (IMiD), 77 % pacientų pasireiškė atsparumas alkilinantiesiems vaistiniams preparatams, 63 % pacientų pasireiškė atsparumas pomalidomidui ir 48 % pacientų pasireiškė atsparumas karfilzomibui.

Prieš tyrimą numatytos tarpinės analizės, pagrįstos nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu, veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje 10 lentelėje.

10 lentelė: NPK įvertinti MMY2002 tyrimo veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Bendras atsako dažnis ¹ (BAD: įVA + VA + LGDA + DA) [n (%)]	31 (29,2)
95 % PI (%)	(20,8; 38,9)
Įtikinamas visiškas atsakas (įVA) [n (%)]	3 (2,8)
Visiškas atsakas (VA) [n]	0
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) [n (%)]	10 (9,4)
Dalinis atsakas (DA) [n (%)]	18 (17,0)
Klinikinės naudos dažnis (BAD+MA) [n (%)]	36 (34,0)
Atsako trukmės mediana [mėnesiai (95 % PI)]	7,4 (5,5; NA)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiai (kitimo sritis)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis (pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės kriterijų). PI = pasikliautinis intervalas; NA = negalima apskaičiuoti; MA = minimalus atsakas.

Remiantis MMY2002 tyrimo duomenimis, bendras atsako dažnis (BAD) buvo panašus, nepriklausomai nuo ankstesnio mielomos gydymo. Perskaičiavus išgyvenamumo trukmės medianą per 14,7 mėnesių stebėjimo laikotarpį, BI mediana buvo 17,5 mėnesių (95 % PI: 13,7, negalima apskaičiuoti).

Remiantis GEN501 tyrimo duomenimis, 42 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis ir atspari daugybinė mieloma, vartojo 16 mg/kg DARZALEX iki tol, kol liga pradėjo progresuoti. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (kitimo sritis nuo 44 iki 76 metų), 64 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 76 % tiriamųjų buvo europidai. Pacientams pirmiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 4. Septynioliasdešimt keturi procentai (74 %) pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės. Pirmiau buvo gydyta bortezomibu (100 %), lenalidomidu (95 %), pomalidomidu (36 %) ir karfilzomibu (19 %). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 76 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas paskutiniosios terapijos metu, 64 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas ir proteosomos inhibitoriui (PI), ir imunomoduliatoriui (IMiD), 60 % pacientų pasireiškė atsparumas alkilinantiesiems vaistiniams preparatams, 36 % pacientų pasireiškė atsparumas pomalidomidui ir 17 % pacientų pasireiškė atsparumas karfilzomibui.

Prieš tyrimą numatyta tarpinė analizė parodė, kad gydymas 16 mg/kg daratumumabo doze sukėlė 36 % BAD su 5 % VA ir 5 % LGDA. Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1 mėnuo (kitimo sritis nuo 0,5 iki 3,2 mėnesio). Atsako trukmės mediana nepasiekta (95 % PI: 5,6 mėnesiai, negalima apskaičiuoti).

Perskaičiavus išgyvenamumo trukmės medianą per 15,2 mėnesių stebėjimo laikotarpį, BI mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 19,9 mėnesio, negalima apskaičiuoti), nes 74 % tiriamųjų vis dar gyvi.

Gydymas derinant su lenalidomidu:

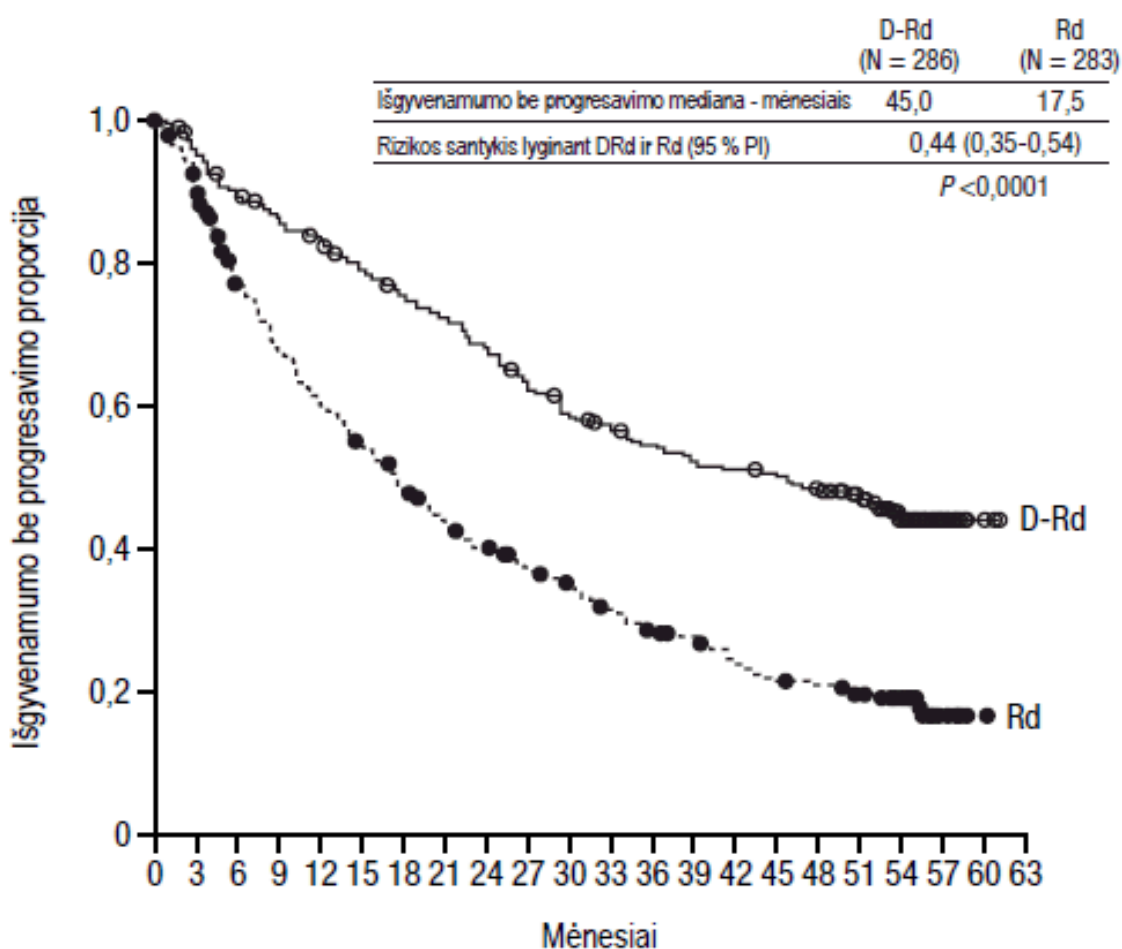
Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3003 palygintas gydymas DARZALEX 16 mg/kg derinant su lenalidomidu ir maža deksametazono doze (DRd) su gydymu lenalidomidu ir maža deksametazono doze (Rd) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas. Lenalidomidas (vartojant 25 mg per burną kartą per parą 1-21 kartotinio 28 dienų [4 savaitių] ciklo dienomis) buvo skiriamas su maža deksametazono doze 40 mg/per savaitę (arba sumažinta 20 mg/per savaitę doze vyresniems, kaip 75 metų pacientams arba kurių KMI < 18,5). DARZALEX infuzijos dienomis buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė, kaip vaistinis preparatas prieš infuziją, o likusi dozės dalis – kita dieną po infuzijos. Abiejose grupėse gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba kol nepasireiškė nepageidautinas toksinis poveikis.

Atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 569 pacientai; 286 į DRd grupę ir 283 į Rd grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos DARZALEX ir kontrolinėje grupėje buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 65 metai (svyravo nuo 34 iki 89 metų) ir 11 % ≥ 75 metų. Dauguma pacientų (86 %) anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI), 55 % pacientų anksčiau vartojo

imunomodulatorius (IMiD), įskaitant 18 % pacientų, kurie anksčiau vartojo lenalidomidą; ir 44 % pacientų anksčiau vartojo ir proteosomos inhibitorius (PI), ir imunomodulatorius (IMiD). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 27 % pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. Aštuoniolikai procentų (18 %) pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik proteosomos inhibitoriui (PI) ir 21 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas bortezomibui. Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas lenalidomidui, buvo pašalinti iš tyrimo.

Stebėjimo laiko medianai esant 13,5 mėnesio pirminė tyrimo MMY3003 IBLP analizė parodė pagerėjimą DRd grupėje, lyginant su Rd grupe; IBLP mediana nebuvo pasiekta DRd grupėje ir buvo 18,4 mėnesio Rd grupėje (SR = 0,37; 95 % PI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Atnaujintos IBLP analizės rezultatai esant 55 mėnesių stebėjimo laiko medianai ir toliau rodė DRd grupės pacientų IBLP pagerėjimą, lyginant su Rd grupe. IBLP mediana buvo 45,0 mėnesio DRd grupėje ir 17,5 mėnesio Rd grupėje (SR=0,44; 95 % PI: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems DRd, rizikos sumažėjimą 56 % (žr. 6 paveikslėlį).

6 pav.: MMY3003 tyrimo išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano-Mejerio kreivė

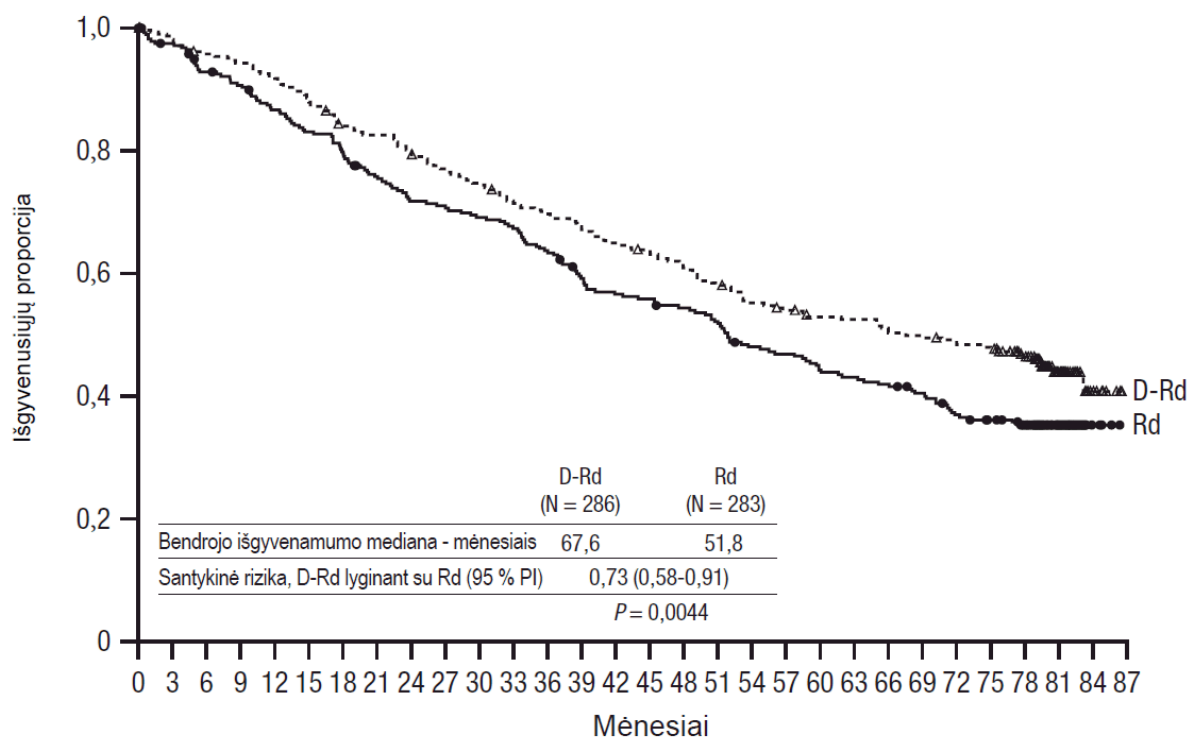


Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Stebėjimo laiko medianai esant 80 mėnesių, BI pranašumas buvo stebėtas DRd grupėje, lyginant su Rd grupe (SR=0,73; 95 % PI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). BI mediana buvo 67,6 mėnesio DRd grupėje ir 51,8 mėnesio Rd grupėje.

7 pav.: MMY3003 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Papildomi tyrimo MMY3003 veiksmingumo rezultatai yra pateikiami žemiau 11 lentelėje.

11 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3003 veiksmingumo rezultatai

Pacientų, kuriems vertintas atsakas, skaičius	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	51 (18,1)	20 (7,2)
Visiškas atsakas (VA)	70 (24,9)	33 (12,0)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	92 (32,7)	69 (25,0)
Dalinis atsakas (DA)	48 (17,1)	89 (32,2)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiai (95 % PI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Atsako trukmės mediana [mėnesiai (95 % PI)]	NA (NA, NA)	17,4 (17,4, NA)
MLL neigiamas rodiklis (95 % PI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Šansų santykis su 95 % PI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
p reikšmė ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumabas-lenalidomidas-deksametazonas; Rd = lenalidomidas-deksametazonas; MLL = minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI = pasikliautinis intervalas; NA = neapskaičiuojamas.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^b Remiantis numatytu gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis ir ribine verte 10^{-5} .

^c Naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio įvertis. Didesnis kaip 1 šansų santykis yra palankus DRd.

^d p reikšmė apskaičiuota pagal tikslųjį Fišerio (angl. *Fisher's exact*) kriterijų.

Gydymas derinant su bortezomibu:

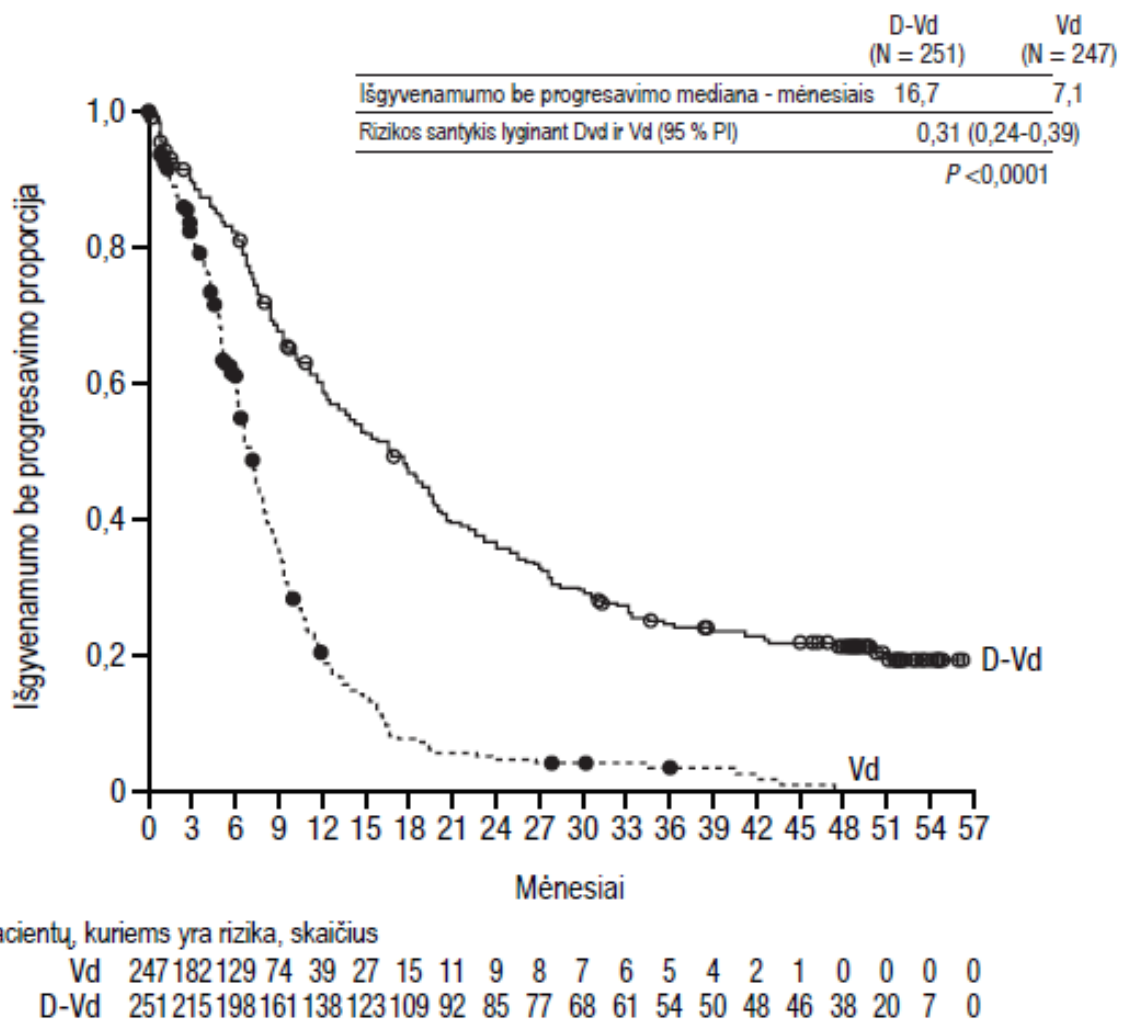
Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3004 palygintas gydymas DARZALEX 16 mg/kg derinant su bortezomibu ir deksametazonu (DVd) su gydymu bortezomibu ir deksametazonu (Vd) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas. Bortezomibas buvo vartojamas kaip poodinė injekcija arba injekcija į veną, skiriant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę du kartus per

savaitę dvi savaites (1, 4, 8 ir 11 dienomis) kartotinio 21 dienos (3 savaitių) gydymo ciklo metu, iš viso 8 ciklus. Buvo skiriama per burną 20 mg deksametazono dozė kiekvieno iš 8 bortezomibo ciklų 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dieną (80 mg/per savaitę dvi iš trijų bortezomibo ciklo savaitių) arba sumažinta 20 mg/per savaitę dozė vyresniems, kaip 75 metų pacientams, pacientams, kurių KMI < 18,5, kai blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ar anksčiau netoleravo gydymo steroidais. DARZALEX infuzijos dienomis, kaip vaistinis preparatas prieš infuziją, buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė. Gydymas DARZALEX buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba kol nepasireiškė nepageidautinas toksinis poveikis.

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 498 pacientai; 251 į DVd grupę ir 247 į Vd grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos DARZALEX ir kontrolinėje grupėje buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (svyravo nuo 30 iki 88 metų) ir 12 % \geq 75 metų. Šešiasdešimt devyni procentai (69 %) pacientų anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI) (66 % vartojo bortezomibą) ir 76 % pacientų vartojo imunomodulatorius (IMiD) (42 % vartojo lenalidomidą). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 32 % pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. Trisdešimt trims procentams (33 %) pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik imunomoduliatoriui (IMiD) ir 28 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas lenalidomidui. Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas bortezomibui, buvo pašalinti iš tyrimo.

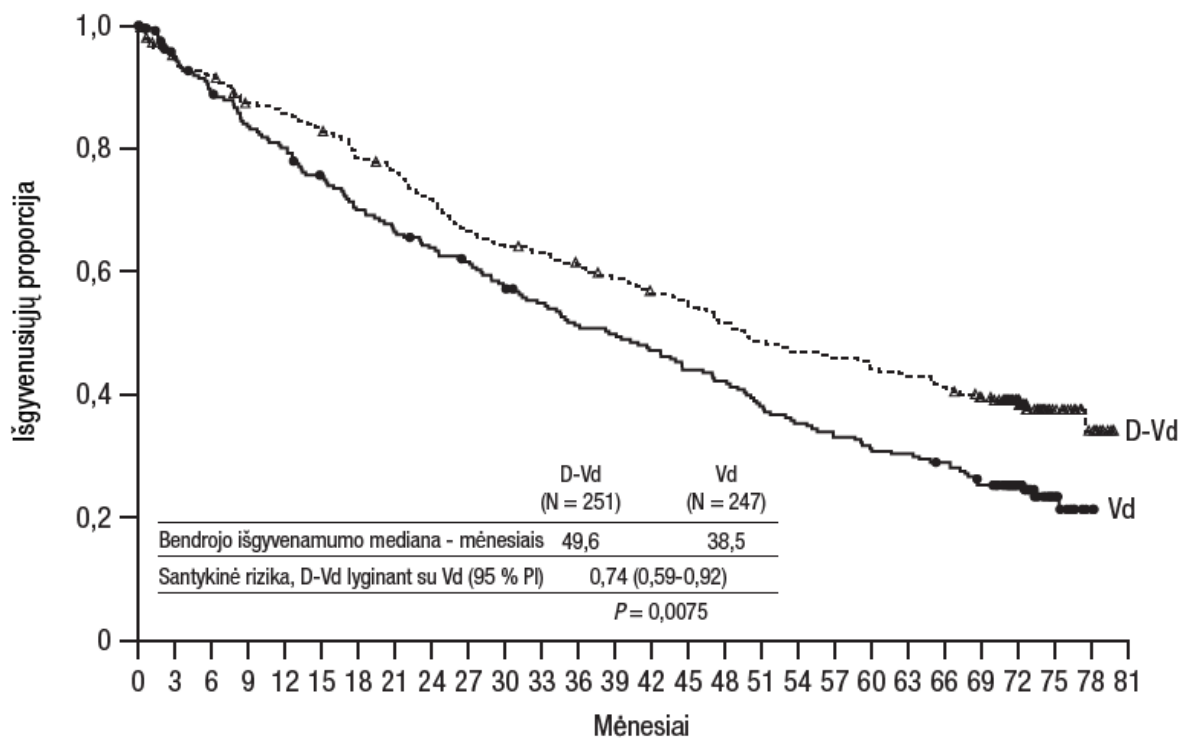
Stebėjimo laiko medianai esant 7,4 mėnesio pirminė tyrimo MMY3004 IBLP analizė parodė pagerėjimą DVd grupėje, lyginant su Vd grupe; IBLP mediana nebuvo pasiekta DVd grupėje ir buvo 7,2 mėnesio Vd grupėje (SR [95 % PI]: 0,39 [0,28, 0,53], p reikšmė < 0,0001). Atnaujintos IBLP analizės rezultatai esant 50 mėnesių stebėjimo laiko medianai ir toliau rodė DVd grupės pacientų IBLP pagerėjimą, lyginant su Vd grupe. IBLP mediana buvo 16,7 mėnesio DVd grupėje ir 7,1 mėnesio Vd grupėje (SR [95 % PI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p reikšmė < 0,0001), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems DVd, rizikos sumažėjimą 69 %, lyginant su Vd grupe (žr. 8 paveikslėlį).

8 pav.: MMY3004 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė



Stebėjimo laiko medianai esant 73 mėnesiams, BI pranašumas buvo stebėtas DVd grupėje, lyginant su Vd grupe (SR=0,74; 95 % PI: 0,59, 0,92; p=0,0075). BI mediana buvo 49,6 mėnesio DVd grupėje ir 38,5 mėnesio Vd grupėje.

9 pav.: MMY3004 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Papildomi tyrimo MMY3004 veiksmingumo rezultatai yra pateikiami žemiau 12 lentelėje.

12 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3004 veiksmingumo rezultatai

Pacientų, kuriems vertintas atsakas, skaičius	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	11 (4,6)	5 (2,1)
Visiškas atsakas (VA)	35 (14,6)	16 (6,8)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	96 (40,0)	47 (20,1)
Dalinis atsakas (DA)	57 (23,8)	80 (34,2)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiai (kitimo sritis)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Atsako trukmės mediana [mėnesiai (95 % PI)]	NA (11,5, NA)	7,9 (6,7, 11,3)
MLL neigiamas rodiklis (95 % PI) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2 % (0,3 %, 3,5 %)
Šansų santykis su 95 % PI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
p reikšmė ^d	0,0001	

DVd = daratumumabas-bortezomibas-deksametazonas; Vd = bortezomibas-deksametazonas; MLL = minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI = pasikliautinis intervalas; NA = neapskaičiuojamas.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^b Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis ir ribine verte 10^{-5} .

^c Naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio įvertis. Didesnis kaip 1 šansų santykis yra palankus DVd.

^d p reikšmė apskaičiuota pagal Fišerio tikslųjį (angl. *Fisher's exact*) kriterijų.

Širdies elektrofiziologija

Daratumumabas yra didelis baltymas, todėl tiesioginės sąveikos su jonų kanalais tikimybė yra maža. Daratumumabo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas atviru tyrimu, kuriame dalyvavo 83 pacientai (GEN501 tyrimas), kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma po daratumumabo

infuzijų (4 po 24 mg/kg). Linijinė mišri FK ir FD analizė neparodė didelio vidutinio QTcF intervalo pailgėjimo (t. y. didesnio kaip 20 msek.), esant daratumumabo C_{max} .

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti DARZALEX tyrimų su visais vaikų, sergančių daugine mieloma, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Daratumumabo monoterapijos metu buvo tirta į veną suleisto daratumumabo farmakokinetika (FK) pacientų, kuriems pasireiškė atkrytis ir atspari daugybinė mieloma, organizme, vartojant nuo 0,1 mg/kg iki 24 mg/kg vaistinio preparato dozes.

Remiantis nuo 1 iki 24 mg/kg kohortų duomenimis, didžiausios koncentracijos serume (C_{max}) po pirmosios dozės didėjo maždaug proporcingai vaistinio preparato dozei, o pasiskirstymo tūris atitiko pradinį pasiskirstymą plazmos kompartmente. C_{max} po paskutiniosios kassavaitinės vaistinio preparato infuzijos padidėjo daugiau nei proporcingai dozei (būdinga taikinių veikiančių vaistinių preparatų pasiskirstymui). AUC padidėjo daugiau nei proporcingai dozei, o klirensas (KL) didėjant dozei mažėjo. Šie pastebėjimai rodo, kad gali pasireikšti CD38 įsotinamumas vartojant dideles vaistinio preparato dozes, kuriam pasireiškus, minimizuojasi su prisijungimu prie taikinių susijęs klirensas ir daratumumabo klirensas tampa artimu tiesiniam endogeninio IgG1 klirensui. Be to, klirensas mažėja vartojant kartotines dozes, o tai gali būti susiję su naviko apimties mažėjimu.

Didėjant dozei ir vartojant kartotines vaistinio preparato dozes, galutinis pusinis periodas ilgėja. Apskaičiuotojo galutinio daratumumabo pusinio periodo vidurkis (standartinis nuokrypis [SN]) po pirmosios 16 mg/kg dozės buvo 9 (4,3) paros. Apskaičiuotasis galutinis daratumumabo pusinis periodas po ne mažesnės kaip 16 mg/kg dozės pailgėjo, bet duomenų patikimam įvertinimui nepakanka. Remiantis FK populiacijoje analize, vidutinis pusinis periodas (SN), susijęs su nespecifine tiesine eliminacija, truko maždaug 18 (9) parų. Tai yra galutinis pusinis periodas, kurio galima tikėtis klirensu, kuris būna užėmus visus taikinius, atveju ir vartojant kartotines daratumumabo dozes.

Baigiant kassavaitinį 16 mg/kg dozės vartojimą pagal rekomenduojamą monoterapijos planą, C_{max} serume vidurkis (SN) buvo 915 (410,3) mikrogramų/ml (maždaug 2,9 karto didesnis už apskaičiuotąjį po pirmosios infuzijos). Prieš dozės vartojimą išmatuotos (mažiausios) koncentracijos serume vidurkis (SN) baigiant kassavaitinį dozės vartojimą buvo 573 (331,5) mikrogramų/ml.

Buvo atliktos keturios populiacijos FK analizės, siekiant aprašyti daratumumabo FK savybes ir įvertinti kovariančių įtaką daratumumabo dispozicijai pacientams, sergantiems daugybine mieloma: 1-oji analizė (n = 223) buvo atlikta su pacientais, vartojančiais DARZALEX monoterapiją, kai tuo tarpu 2-oji analizė (n = 694), 3-oji analizė (n = 352) ir 4-oji analizė (n = 355) buvo atliktos su pacientais, sergančiais daugybine mieloma ir vartojusiais gydymo derinius su daratumumabu. Į 2-ąją analizę buvo įtraukti 694 pacientai (n = 326 vartojo lenalidomidą ir deksametazoną; n = 246 vartojo bortezomibą ir deksametazoną; n = 99 vartojo pomalidomidą ir deksametazoną; n = 11 vartojo bortezomibą, melfalaną ir prednizoną ir n = 12 vartojo bortezomibą, talidomidą ir deksametazoną), 3-oji analizė apėmė 352 pacientus (jie vartojo bortezomibą, melfalaną ir prednizoną) ir 4-oji analizė apėmė 355 pacientus (jie vartojo lenalidomidą ir deksametazoną).

Remiantis daratumumabo monoterapijos populiacijos FK analize (1-oji analizė), daratumumabo apykaitos pusiausvyra buvo pasiekta maždaug per 5 mėnesius vaistinio preparato dozės leidimo kas 4 savaites laikotarpiu (leidžiant 21-ąją infuziją), apykaitos pusiausvyros C_{max} ir C_{max} po pirmosios dozės santykio vidurkis (SN) buvo 1,6 (0,5). Centrinio pasiskirstymo tūrio vidurkis (SN) yra 56,98 (18,07) ml/kg.

Papildomai buvo atliktos trys populiacijos FK analizės (2-oji analizė, 3-oji analizė ir 4-oji analizė) pacientams, sergantiems daugybine mieloma, kurie vartojo daratumumabą kombinuotose terapijose.

Monoterapijos ir kombinuoto gydymo metu daratumumabo koncentracijos - laiko profiliai buvo panašūs. Vidutinė apskaičiuotojo galutinio pusinio periodo, susijusio su tiesiniu klirensu taikant kombinuotą gydymą, trukmė buvo maždaug 15-23 paros.

Remiantis keturiomis populiacijos FK analizėmis (1-4-oji analizė), buvo nustatyta, kad kūno svoris yra statistiškai reikšmingas daratumumabo klirensą veikiantis lydintysis kintamasis. Todėl dozavimas atsižvelgiant į kūno svorį yra tinkama dozavimo strategija gydant daugybine mieloma sergančius pacientus.

1309 pacientams, sergantiems daugybine mieloma, buvo atlikta daratumumabo farmakokinetikos simuliacija su visais rekomenduojamais dozavimo režimais. Simuliacijos rezultatai patvirtino, kad pirmąją dozę ir padalijant, ir iš karto suvartojant visą, FK yra panaši, išskyrus pirmosios gydymo dienos FK profilį.

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Remiantis keturiomis atskiromis pacientų, kuriems taikoma daratumumabo monoterapija ar taikant įvairų kombinuotą gydymą (1-4-oji analizė), populiacijos FK analizėmis (1-4-oji analizė), amžius (kitimo sritis 31-93 metai) neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio daratumumabo FK, o daratumumabo ekspozicija jaunesnių (< 65 metų, n = 518) ir vyresnių (≥ 65–< 75 metų n = 761; ≥ 75 metų, n = 334) pacientų organizme buvo panaši.

Populiacijos FK analizėse lytis neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos daratumumabo ekspozicijai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Buvo atliktos keturios atskiros populiacijos FK analizės, atsižvelgiant į prieš tyrimą buvusius inkstų funkcijos duomenis pacientų, gydytų daratumumabo monoterapija ar taikant įvairų kombinuotą gydymą (1-4-oji analizė), ir į jas buvo įtrauktas 441 pacientas, kurio inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas [KrKl] ≥ 90 ml/min.), 621 pacientas, kuriam buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 90 ir ≥ 60 ml/min.), 523 pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KrKl < 60 ir ≥ 30 ml/min.), ir 27 pacientai, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba sirgo galutinės stadijos inkstų liga (KrKl < 30 ml/min.). Kliniškai reikšmingų daratumumabo ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, nepastebėta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Nesitikima, kad kepenų funkcijos pokyčiai kaip nors paveiktų daratumumabo eliminaciją, nes IgG1 molekulės, tokios kaip daratumumabas, nėra metabolizuojamos kepenyse.

Buvo atliktos keturios atskiros populiacijos FK analizės pacientams, gydomiems monoterapija daratumumabu arba taikant įvairų kombinuotą gydymą (1-4-oji analizė), kur buvo įtraukti 1 404 pacientai, kurių kepenų funkcija buvo normali (bendras bilirubinas [BB] ir aspartataminotransferazė [AST] ≤ viršutinė normos riba [VNR]), 189 pacientai, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (BB 1,0 x iki 1,5 x VNR arba AST > VNR) ir 8 pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo (BB > 1,5 x iki 3,0 x VNR; n = 7) ar sunkus (BB > 3,0 x VNR; n = 1) kepenų funkcijos sutrikimas. Nebuvo pastebėta kliniškai svarbaus daratumumabo ekspozicijos skirtumo tarp pacientų, kuriems kepenų funkcija sutrikusi ir tų, kurių kepenų funkcija normali.

Rasė

Remiantis keturiomis atskiromis populiacijos FK analizėmis pacientų, kurie vartojo daratumumabo monoterapiją arba įvairų kombinuotą gydymą su daratumumabu (1-4-oji analizė), daratumumabo ekspozicija tarp baltaodžių (n = 1 371) ir nebaltaodžių (n = 242) buvo panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologijos duomenys gauti daratumumabo tyrimų su šimpanzėmis ir surogatinių antikūnų prieš CD38 tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis metu. Jokių lėtinio toksiškumo tyrimų neatlikta.

Kancerogeniškumas ir mutageniškumas

Tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą kancerogeninį daratumumabo poveikį, neatlikta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Jokių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą daratumumabo poveikį reprodukcijai ar vystymuisi, neatlikta.

Vaisingumas

Jokių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti galimą poveikį vyrų ir moterų vaisingumui, neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-metioninas
Polisorbatas 20
Sorbitolis (E420)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Praskiedus

Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo / praskiedimo metodas neleidžia atsirasti mikrobiologinės taršos rizikai, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas tenka vartotojui, ir laikyti galima ne ilgiau kaip 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C), apsaugotoje nuo šviesos vietoje, bei po to 15 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) kambario šviesoje. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą reikia leisti tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

5 ml koncentrato yra I tipo stiklo flakone su elastomeriniu uždoriu ir aluminio gaubteliu su nuimamu dangteliu. Flakone yra 100 mg daratumumabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

20 ml koncentrato yra I tipo stiklo flakone su elastomeriniu uždoriu ir aluminio gaubteliu su nuimamu dangteliu. Flakone yra 400 mg daratumumabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

DARZALEX taip pat tiekiamas pradinėje pakuotėje, kurioje yra 11 flakonų: (6 x 5 ml flakonai + 5 x 20 ml flakonai).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas yra tik vienkartiniam vartojimui.

Ruoškite infuzinį tirpalą aseptinėmis sąlygomis, kaip nurodyta toliau:

- Apskaičiuokite reikiamą DARZALEX tirpalo dozę (mg) ir bendrą tūrį (ml) bei kiek DARZALEX flakonų reikės atsižvelgiant į paciento svorį.
- Patikrinkite, kad DARZALEX tirpalas yra bespalvis ar geltonas. Nenaudokite, jei yra matomų dalelių, pakitusi spalva ar yra kokių nors svetimkūnių.
- Naudodami aseptinę techniką ištraukite iš natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuzijų maišo / talpyklės tiek tirpalo, koks bus reikalingas DARZALEX tirpalo tūris.
- Ištraukite reikiamą kiekį DARZALEX tirpalo ir praskieskite atitinkamame tūryje pridėję DARZALEX į infuzijų maišą / talpyklę, kurioje yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo (žr. 4.2 skyrių). Infuzijų maišai / talpyklės turi būti pagamintos iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ar poliolefino mišinio (PP+PE). Praskiedimą atlikite tinkamomis aseptinėmis sąlygomis. Bet kokį nesuvalytą likusio flakone vaistinio preparato kiekį išmeskite.
- Švelniai apverskite maišą / talpyklę, kad tirpalas susimaišytų. Nepurtyti.
- Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus reikia vizualiai patikrinti dėl kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Kadangi daratumumabas yra baltymas, praskiestame tirpale gali susidaryti labai mažų, permatomų ar baltų baltyminių dalelių. Nevartoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
- Kadangi DARZALEX sudėtyje nėra konservantų, praskiestas tirpalas turi būti suvartotas per 15 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Jei nesuvalytas iškart, atskiestas tirpalas prieš vartojimą iki 24 valandų gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C), jį saugant nuo šviesos. Negalima užšaldyti. Jei vaistinis preparatas laikomas šaldytuve, prieš vartojimą reikia leisti tirpalui sušilti iki kambario temperatūros.
- Praskiestą tirpalą reikia suleisti infuzijos į veną būdu, naudojant infuzijų rinkinį su įtaisytu srovės reguliatoriumi ir sistemoje esančiu steriliu, nepirogenišku, mažai baltymų prisijungiančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 arba 0,2 mikrometro). Reikia naudoti poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE vartojimo rinkinius.
- Negalima DARZALEX infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.
- Nelaikykite jokios nesuvalytos infuzinio tirpalo dalies kartotinei infuzijai. Nesuvalytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

EU/1/16/1101/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. gegužės 20 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. sausio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 1800 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 15 ml flakone yra 1800 mg daratumumabo (*daratumumabum*) injekcinio tirpalo (1 ml yra 120 mg daratumumabo).

Daratumumabas yra žmogaus monokloninis IgG1κ antikūnas prieš CD38 antigeną, gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (angl. *Chinese hamster ovary*), naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 15 ml injekcinio tirpalo flakone yra 735,1 mg sorbitolio (E420).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Tirpalas yra skaidrus arba balkšvas, bespalvis arba geltonas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Daugybinė mieloma

DARZALEX yra skirtas:

- derinant su lenalidomidu ir deksametazonu arba su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu gydymui suaugusiems pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija;
- derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu gydymui suaugusiems pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija;
- derinant su lenalidomidu ir deksametazonu arba su bortezomibu ir deksametazonu gydymui daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta bent viena terapija;
- derinant su pomalidomidu ir deksametazonu gydymui daugybine mieloma sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikyta viena terapija, kurios sudėtyje buvo proteosomos inhibitorius bei lenalidomidas, ir kuriems pasireiškė atsparumas lenalidomidui, arba kuriems anksčiau buvo taikytos bent dvi terapijos, kurių sudėtyje buvo lenalidomidas bei proteosomos inhibitorius, ir kuriems paskutiniojo gydymo metu arba po jo pasireiškė ligos progresavimas (žr. 5.1 skyrių);
- kaip monoterapija gydymui suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba yra atspari daugybinė mieloma, kurie anksčiau buvo gydyti proteosomos inhibitoriumi ir imunomodulatoriumi, ir kuriems buvo stebėtas ligos progresavimas paskutiniosios terapijos metu.

Lengvųjų grandinių (AL) amiloidozė

DARZALEX yra skirtas derinant su ciklofosfamidu, bortezomibu ir deksametazonu suaugusiųjų pacientų, kuriems naujai buvo diagnozuota sisteminė AL amiloidozė, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Po oda leisti skirto DARZALEX formos negalima leisti į veną, jis turi būti leidžiamas tik po oda nurodytomis dozėmis.

DARZALEX suleisti turi sveikatos priežiūros specialistas, ir pirmąją dozę reikia suleisti tokioje aplinkoje, kur yra gaivinimo įranga.

Svarbu patikrinti flakono etiketę, siekiant įsitikinti, kad naudojama tinkama pacientui skirta vaistinio preparato forma (leidžiamo į veną arba po oda) ir dozė.

Pacientams šiuo metu vartojantiems į veną leidžiamo daratumumabo formą, po oda leidžiamą DARZALEX injekcinį tirpalą galima skirti kaip alternatyvą į veną leidžiamai daratumumabo formai, pradedant nuo kitos suplanuotos dozės.

Prieš injekciją ir po injekcijos reikia vartoti vaistinius preparatus, kurie mažintų su daratumumabo infuzija susijusių reakcijų (ISR) riziką. Žiūrėti žemiau „Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai“ ir 4.4 skyrių.

Dozavimas

Daugybė mieloma

Dozavimo planas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu ar pomalidomidu ir deksametazonu (4 savaičių trukmės ciklo dozavimo režimas) ir gydymui monoterapija

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 1800 mg injekcinio tirpalo, leidžiamo po oda maždaug 3-5 min., vadovaujantis toliau 1 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

1 lentelė: DARZALEX dozavimo planas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu (Rd), pomalidomidu ir deksametazonu (Pd) (4 savaičių ciklo dozavimo režimas) ir gydant monoterapija

Savaitės	Planas
1-8 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 8 dozės)
9-24 ^a savaitės	kas dvi savaites (iš viso 8 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 2 savaites planą, yra skiriama 9 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 4 savaites planą, yra skiriama 25 savaitę.

Per savaitę reikia vartoti po 40 mg deksametazono (arba sumažintą 20 mg dozę per savaitę > 75 metų pacientams).

Kartu su DARZALEX po oda leidžiamu injekciniu tirpalu vartojamų vaistinių preparatų dozavimo ir vartojimo planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Dozavimo planas derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (6 savaičių ciklo režimas)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 1800 mg injekcinio tirpalo, leidžiamo po oda maždaug 3-5 min., vadovaujantis toliau 2 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

2 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu planas ([VMP]; 6 savaičių ciklo dozavimo režimas)

Savaitės	Planas
1-6 savaites	kartą per savaitę (iš viso 6 dozės)
7-54 ^a savaitės	kas tris savaites (iš viso 16 dozių)
Nuo 55 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 3 savaites planą, yra skiriama 7 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo kas 4 savaites planą, yra skiriama 55 savaitę.

Bortezomibas skiriamas du kartus per savaitę 1, 2, 4 ir 5 pirmojo 6-ių savaičių ciklo savaitę, paskui kitų aštuonių 6-ių savaičių ciklą metu skiriant **vieną** kartą per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę. Informacija apie VMP dozę ir dozavimo planą vartojant kartu su DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, pateikiama 5.1 skyriuje.

Dozavimo planas derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (4 savaičių trukmės ciklo dozavimo režimas) gydyti naujai diagnozuotiems pacientams, kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 1800 mg injekcinio tirpalo, leidžiamo po oda maždaug 3-5 min., vadovaujantis toliau 3 lentelėje pateiktu dozavimu planu.

3 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu planas ([VTd]; 4 savaičių ciklo dozavimo režimas)

Gydymo fazė	Savaitės	Planas
Indukcija	1-8 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 8 dozės)
	9-16 ^a savaitės	kas dvi savaites (iš viso 4 dozės)
Didelių dozių chemoterapijos ir AKLT sustabdymas		
Konsolidavimas	1-8 ^b savaites	kas dvi savaites (iš viso 4 dozės)

^a Pirmoji dozavimo plano kas dvi savaites dozė yra vartojama 9-ąją savaitę.

^b Pirmoji dozavimo plano kas dvi savaites dozė yra vartojama 1-ąją savaitę vėl pradėjus gydymą po AKLT.

Reikia vartoti po 40 mg deksametazono 1-ojo ir 2-ojo ciklą 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją, 22-ąją bei 23-ąją dienomis ir po 40 mg vartoti 3–4 ciklą 1–2 dienomis bei po 20 mg vėlesnėmis dozavimo dienomis (8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją dienomis). 20 mg deksametazono reikia vartoti 5 ir 6-ojo ciklą 1-ąją, 2-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 15-ąją, 16-ąją dienomis.

Kartu su DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, vartojamų vaistinių preparatų dozavimo ir vartojimo planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Derinio su bortezomibu ir deksametazonu dozavimo planas (3 savaičių ciklo režimas)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 1800 mg injekcinio tirpalo, leidžiamo po oda maždaug 3-5 min., pagal toliau 4 lentelėje pateiktą dozavimo planą.

4 lentelė: DARZALEX dozavimo derinant su bortezomibu ir deksametazonu (Vd) planas (3 savaičių ciklo dozavimo režimas)

Savaitės	Planas
1–9 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 9 dozės)
10–24 savaitės ^a	kas tris savaites (iš viso 5 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^b	kas keturias savaites

^a Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 3 savaites, yra skiriama 10 savaitę.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 4 savaites, yra skiriama 25 savaitę.

Reikia vartoti po 20 mg deksametazono pirmųjų 8 gydymo bortezomibu ciklą 1-ąją, 2-ąją, 4-ąją, 5-ąją, 8-ąją, 9-ąją, 11-ąją ir 12-ąją dieną arba sumažintą 20 mg dozę per savaitę > 75 metų pacientams, taip pat pacientams, kurių nepakankamas svoris (KMI < 18,5), blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas arba jie anksčiau netoleravo gydymo steroidais.

Dozavimo ir vaistinio preparato vartojimo kartu su DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

AL amiloidozė

Derinio su bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu dozavimo planas (4 savaitių ciklo režimas)

Rekomenduojama DARZALEX dozė yra 1800 mg injekcinio tirpalo, suleidžiamo po oda per maždaug 3–5 min., pagal toliau 5 lentelėje pateiktą dozavimo planą.

5 lentelė: DARZALEX dozavimo, sergant AL amiloidoze, derinant su bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu (VCd) planas (4 savaitių ciklo dozavimo režimas)^a

Savaitės	Planas
1–8 savaitės	kartą per savaitę (iš viso 8 dozės)
9–24 savaitės ^b	kas dvi savaites (iš viso 8 dozės)
Nuo 25 savaitės iki ligos progresavimo ^c	kas keturias savaites

^a Klinikinio tyrimo metu DARZALEX buvo skiriamas iki ligos progresavimo arba ilgiausiai 24 ciklus (~2 metus) nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės.

^b Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 2 savaites, yra skiriama 9 savaitę.

^c Pirmoji dozė, taikant dozavimo planą kas 4 savaites, yra skiriama 25 savaitę.

Dozavimo ir vaistinio preparato vartojimo kartu su DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, planą žr. 5.1 skyriuje ir atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Praleista dozė

Jei suplanuota DARZALEX dozė praleidžiama, ji turi būti suvartojama nedelsiant ir pagal tai pakoreguotas dozavimo planas, kad būtų išlaikytas gydymo intervalas.

Dozės modifikavimas

Nerekomenduojama mažinti DARZALEX dozės. Hematologinio toksiškumo atveju gali reikėti dozę atidėti, kol atsistatys kraujo ląstelių skaičius (žr. 4.4 skyrių). Informaciją apie vaistinius preparatus, skiriamus derinant su DARZALEX, žr. atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje.

Klinikinių tyrimų metu nereikėjo koreguoti po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo leidimo greičio ar dozės, siekiant suvaldyti ISR.

Rekomenduojami kartu vartoti vaistiniai preparatai

Vaistiniai preparatai prieš injekciją

Prieš injekciją (likus maždaug 1 – 3 valandoms iki kiekvieno po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo suleidimo) visiems pacientams reikia vartoti vaistinių preparatų (vartojamų per burną ar leidžiamų į veną), kurie sumažina su infuzija susijusių reakcijų riziką, pagal tokį planą:

- Kortikosteroidai (ilgai veikiantys arba vidutinės trukmės)
 - Monoterapija:
metilprednizolono 100 mg ar lygiavertė dozė. Po antrosios injekcijos kortikosteroidų dozė gali būti sumažinta iki 60 mg metilprednizolono.
 - Kombinuotas gydymas:
20 mg deksametazono (ar ekvivalento), vartojant prieš kiekvieną po oda leidžiamą DARZALEX injekcinį tirpalą. Kai pagrindinį gydymą specifiniu kortikosteroidu sudaro gydymas deksametazonu, deksametazono gydomoji dozė bus vartojama kaip vaistinis preparatas prieš injekciją, duodamas tomis dienomis, kai leidžiama DARZALEX injekcija (žr. 5.1 skyrių).
Papildomo pagrindinio gydymo specifiniais kortikosteroidais (pvz., prednizonu) nereikia vartoti DARZALEX injekcijos dienomis, kai pacientams prieš tai buvo duota deksametazono (ar ekvivalento).
- Antipiretikai (paracetamolis nuo 650 iki 1000 mg).
- Antihistamininiai vaistiniai preparatai (25–50 mg vartojamo per burną ar leidžiamo į veną difenhidramino ar lygiavertė dozė).

Vaistiniai preparatai po injekcijos

Siekiant sumažinti uždelstų ISR riziką, po injekcijos reikia vartoti šiuos vaistinius preparatus:

- Monoterapija:
po visų injekcijų kitas dvi dienas iš eilės (pradedant kitą dieną po injekcijos) reikia vartoti geriamuosius kortikosteroidus (20 mg metilprednizolono arba lygiavertę vidutinės trukmės ar ilgai veikiančių kortikosteroidų dozę, atsižvelgiant į vietinius reikalavimus).
- Kombinuotas gydymas:
kitą dieną po DARZALEX injekcijos, apsvarsčius, skirti mažos dozės geriamojo metilprednizolono (≤ 20 mg) ar lygiavertę dozę. Tačiau, jeigu po DARZALEX injekcijos yra skiriamas pagrindinis gydymas - specifinis kortikosteroidas (pvz., deksametazonas, prednizonas), papildomai skirti vaistinių preparatų po injekcijos gali nereikėti (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu po pirmųjų trijų injekcijų pacientui nepasireiškia sunkių ISR, po injekcijos galima nutraukti kortikosteroidų (išskyrus bet kokių pagrindiniam gydymui skiriamų kortikosteroidų) vartojimą.

Be to, pacientams, kuriems buvo diagnozuota lėtinė obstrukcinė plaučių liga, reikia apsvarstyti skirti vartoti vaistinių preparatų po injekcijos, įskaitant trumpai ir ilgai veikiančius bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus bei inhaliuojamuosius kortikosteroidus. Po pirmųjų keturių injekcijų, jeigu pacientas nepatiria sunkių su infuzija susijusių reakcijų, šių inhaliuojamųjų vaistinių preparatų vartojimą po injekcijos galima nutraukti gydytojo nuožiūra.

Herpes zoster viruso reaktyvacijos profilaktika

Reikia apsvarstyti priešvirusines profilaktikos priemones, kad būtų išvengta herpes zoster viruso reaktyvacijos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Jokių oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) analizių duomenimis, pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Jokių oficialių daratumumabo tyrimų su pacientais, kuriems kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta. Pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Dozės koreguoti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

DARZALEX saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Kūno svoris (> 120 kg)

Buvo tirtas ribotas skaičius pacientų, sveriančių > 120 kg, kuriems buvo skiriama vienodo stiprumo po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo dozė (1800 mg), ir veiksmingumas šiems pacientams nustatytas nebuvo. Dozės koregavimo rekomendacijų atsižvelgiant į kūno svorį šiuo metu pateikti negalima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Po oda skirta leisti DARZALEX negalima leisti į veną, jis turi būti leidžiamas tik po oda, remiantis dozavimo rekomendacijomis. Specialios atsargumo priemonės prieš vartojimą pateikiamos 6.6 skyriuje.

Siekiant išvengti adatos užsikimšimo, hipoderminę injekcinę adatą arba poodinės infuzijos rinkinį prieš švirkšto prijunkite prieš pat injekciją.

15 ml po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo reikia suleisti į pilvo poodinį audinį maždaug 7,5 cm atstumu nuo bambos į dešinę arba kairę, injekcijos trukmė yra maždaug 3-5 min. Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo negalima leisti į kitas kūno vietas, nes nėra duomenų.

Injekcijas leidžiant vieną po kitos, vietas injekcijai reikia keisti.

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo negalima leisti į vietas, kur oda paraudusi, yra mėlynių, oda skausminga, sukietėjusi ar yra randų.

Jeigu pacientas jaučia skausmą, reikia sustabdyti injekciją arba sulėtinti jos greitį. Jeigu sulėtinus injekcijos greitį skausmas nesumažėja, likusią dozę galima suleisti kitoje pilvo pusėje pasirinktoje vietoje.

Gydymo DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, metu kitų vaistinių preparatų, skirtų leisti po oda, negalima leisti į tą pačią vietą, į kurią leidžiamas DARZALEX.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios reakcijos

Po oda leidžiamas DARZALEX injekcinis tirpalas gali sukelti sunkias ir (arba) rimtas ISR, įskaitant anafilaksines reakcijas. Klinikinių tyrimų metu maždaug 9 % (74 iš 832) pacientų pasireiškė ISR. Dauguma ISR pasireiškė po pirmosios injekcijos ir buvo 1-2 sunkumo laipsnio. Sekančių injekcijų metu ISR pasireiškė 1 % pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Laiko iki ISR pasireiškimo suleidus DARZALEX injekciją mediana buvo 3,2 val. (intervalas 0,15-83 val.). Dauguma ISR pasireiškė gydymo dieną. Uždelstos ISR pasireiškė 1 % pacientų.

ISR požymiai ir simptomai gali apimti kvėpavimo sistemos simptomus, tokius kaip nosies užgulimas, kosulys, gerklės sudirginimas, alerginis rinitas, švokštimas, taip pat karščiavimas, skausmas krūtinėje, niežėjimas, šaltkrėtis, vėmimas, pykinimas, hipotenzija ir neryškus matymas. Pasireiškė sunkios reakcijos, įskaitant bronchų spazmą, hipoksiją, dusulį, hipertenziją, tachikardiją ir akių nepageidaujamas reakcijas (įskaitant chorioidinę efuziją, ūminę trumparegystę ir ūminę uždarojo kampo glaukomą) (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams reikia skirti išankstinį gydymą antihistamininiais ir antipiretiniais vaistiniais preparatais bei kortikosteroidais prieš gydymą ir taip pat stebėti, ar nepasireiškia ISR, ir konsultuoti joms pasireiškus, ypač pirmosios ir antrosios injekcijos metu bei suleidus injekcijas. Jeigu pasireiškė anafilaksinė reakcija ar gyvybei pavojinga (4 laipsnio) reakcija, reikia nedelsiant suteikti tinkamą skubią pagalbą. Gydymą DARZALEX reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Siekiant sumažinti uždelstų ISR riziką, visiems pacientams po DARZALEX injekcijos reikia vartoti geriamuosius kortikosteroidus (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi lėtinė obstrukcinė plaučių liga, po injekcijos gali reikėti papildomų vaistinių preparatų kvėpavimo sistemos

komplikacijoms gydyti. Be to, pacientams, kuriems yra lėtinė obstrukcinė plaučių liga, reikia apsvarstyti skirti vaistinius preparatus po injekcijos (pvz., trumpai ir ilgai veikiančius bronchų plečiamuosius vaistinius preparatus ir inhaliuojamuosius kortikosteroidus). Jei atsiranda akių simptomų, reikia nutraukti DARZALEX vartojimą ir, prieš atnaujinant DARZALEX vartojimą, nedelsiant kreiptis į gydytoją oftalmologą (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija / trombocitopenija

DARZALEX gali sustiprinti neutropeniją ir trombocitopeniją, kurią sukėlė pagrindinis gydymas (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo metu, vadovaujantis gamintojo pateikiama pagrindinio gydymo skyrimo informacija, reikia periodiškai stebėti kraujo ląstelių skaičių. Reikia stebėti pacientus, kuriems yra neutropenija, ar nepasireiškia infekcijos simptomų. Gali tecti atidėti DARZALEX vartojimą, kol atsistatys kraujo ląstelių skaičius. Mažesnio kūno svorio pacientams, kuriems po oda buvo leidžiamas DARZALEX, dažniau buvo stebėtas neutropenijos pasireiškimas; tačiau tai nebuvo susiję su dažnesniu sunkių infekcijų pasireiškimu. Nerekomeduojama mažinti DARZALEX dozę. Reikia apsvarstyti pagalbines priemones: transfuziją ar augimo faktorius.

Sąveika su netiesiogine antiglobulino reakcija (netiesioginis Kumbso mėginys)

Daratumumabas prisijungia prie CD38, kurio nedideli kiekiai yra aptinkami ir ant raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų), todėl gali būti teigiami netiesioginio Kumbso mėginio duomenys. Daratumumabo poveikis teigiamiems netiesioginio Kumbso mėginio duomenims gali išsilaikyti iki 6 mėnesių po paskutiniosios daratumumabo injekcijos. Reikia pripažinti, kad prie eritrocitų prisijungęs daratumumabas gali trukdyti antikūnų prieš antraeilius antigenus aptikimą pacientų serume. Poveikio pacientų ABO ir Rh kraujo grupių nustatymui nebūna.

Prieš pradėdant gydymą daratumumabu, pacientams turi būti nustatyta kraujo grupė ir atlikta patikra. Prieš pradėdant gydymą daratumumabu, galima apsvarstyti atlikti fenotipavimą, atsižvelgiant į vietinę praktiką. Daratumumabas neveikia raudonųjų kraujo ląstelių genotipavimo duomenų ir genotipą galima tirti bet kuriuo laiku.

Jeigu planuojama perpilti kraujo, reikia perspėti kraujo perpylimo centrus apie šią sąveiką su netiesioginiais antiglobulino testais (žr. 4.5 skyrių). Jeigu reikia skubiai perpilti kraują, atsižvelgiant į vietinio kraujo banko patirtį, galima perpilti kryžmiškai netapačią pagal ABO / RhD tapačią eritrocitų masę.

Sąveika su visiško atsako nustatymu

Daratumumabas yra žmogaus *IgG kappa* monokloninis antikūnas, kurį galima aptikti, atliekant ir serumo baltymo elektroforezės (SBE), ir imuninės fiksacijos (IFE) mėginius, kurie naudojami endogeninio M baltymo klinikiniam stebėjimui (žr. 4.5 skyrių). Dėl šios sąveikos kai kuriems pacientams, turintiems *IgG kappa* mielomos baltymą, gali pakisti visiško atsako ir ligos progresavimo nustatymo duomenys.

Hepatito B viruso (HBV) reaktyvacija

Buvo pranešimų, kad pacientams, gydytiems DARZALEX, pasireiškė hepatito B viruso reaktyvacija, kai kuriais atvejais ji buvo mirtina. Prieš pradėdant gydymą DARZALEX visus pacientus reikia patikrinti dėl HBV.

Gydymo DARZALEX metu ir mažiausiai šešis mėnesius po gydymo pabaigos stebėkite, ar pacientams, kurių HBV serologinis tyrimas yra teigiamas, nepasireiškia klinikiniai ir laboratoriniai HBV reaktyvacijos požymiai. Pacientus gydykite vadovaudamiesi galiojančiomis klinikinėmis gairėmis. Jei kliniškai tikslinga, apsvarstykite konsultacijos su hepatito specialistu galimybę. Pacientams, kuriems gydymo DARZALEX metu pasireiškė HBV reaktyvacija, gydymą DARZALEX laikinai nutraukite ir pradėkite tinkamą gydymą. Gydymo DARZALEX atnaujinimas pacientams,

kuriems HBV reaktyvacija yra tinkamai kontroliuojama, turi būti aptartas su HBV gydymo patirties turinčiais gydytojais.

Kūno masė (> 120 kg)

Pacientams, sveriantiems > 120 kg, DARZALEX tirpalo poodinei injekcijai veiksmingumas gali būti sumažėjęs (žr. 4.2 ir 5.2 skyriuje).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sorbitolio (E420). Šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas paveldimas sutrikimas fruktozės netoleravimas (PFN).

Šio vaistinio preparato dozėje taip pat yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Kadangi daratumumabas yra IgG1κ monokloninis antikūnas, nenumatoma, kad ekskrecija per inkstus ir kepenų fermentų veikiamas metabolizmas galėtų būti pagrindiniais eliminacijos keliais. Taip pat nenumatoma, kad vaistinius preparatus metabolizuojančių fermentų pokyčiai galėtų paveikti daratumumabo eliminaciją. Dėl didelio giminingumo unikaliam CD38 epitopui nesitikima, kad daratumumabas paveiktų vaistinius preparatus metabolizuojančius fermentus.

Klinikinis į veną ar po oda leidžiamo daratumumabo ir lenalidomido, pomalidomido, talidomido, bortezomibo, melfalano, prednizono, karfilzomibo, ciklofosfamido ir deksametazono farmakokinetikos įvertinimas neatskleidė kliniškai reikšmingos daratumumabo ir šių mažos molekulinės masės vaistinių preparatų sąveikos.

Sąveika su netiesiogine antiglobulino reakcija (netiesioginis Kumbso mėginys)

Daratumumabas prisijungia prie eritrocitų CD38 ir sąveikauja su kraujo suderinamumo mėginiais, įskaitant antikūnų nustatymo atrankinės patikros ir kryžminio suderinamumo duomenis (žr. 4.4 skyrių). Daratumumabo sąveiką galima sumažinti, įskaitant eritrocitų paruošimo ditiotreitolio (DTT) reagentu, kuriuo daratumumabas išstumiamas iš jungties, arba kitais šalyje patvirtintais metodais. Kadangi *Kell* kraujo grupių sistema taip pat yra jautri DTT poveikiui, *Kell* neigiami vienetai po atmetimo turėtų būti pateikti ar patikrinti dėl alogeninių antikūnų, naudojant DTT paveiktus eritrocitus. Arba taip pat galima apsvarstyti atlikti fenotipavimą ar genotipavimą (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika su serumo baltymo elektroforezės ir imuninės fiksacijos mėginiais

Daratumumabą galima aptikti serumo baltymo elektroforezės (SBE) ir imuninės fiksacijos (IFE) mėginiais, kurie atliekami stebint monokloninių imunoglobulinų (M baltymo) ligas. Tai gali lemti klaidingai teigiamus SBE ir IFE mėginių duomenis pacientams, turintiems *IgG kappa* mielomos baltymą, ir daryti įtaką visiško atsako pagal tarptautinės mielomos darbo grupės (angl., *the International Myeloma Working Group [IMWG]*) kriterijus įvertinimui. Pacientams, kuriems nuolat stebimas labai geras dalinis atsakas, esant įtarimui, kad daratumumabas trukdo tyrimo vertinimui, apsvarstykite galimybę atlikti patvirtintą daratumumabui specifinį IFE mėginį, kad atskirtumėte daratumumabą nuo bet kokio paciento kraujo serume likusio endogeninio M baltymo, siekiant palengvinti visiško atsako nustatymą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo daratumumabu metu ir 3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

Nėštumas

Duomenų apie daratumumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Tyrimų su gyvūnais nepakanka, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). DARZALEX nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, nevartojančioms kontracepcijos.

Žindymas

Nėra žinoma, ar daratumumabas išsiskiria į žmogaus pieną. Rizikos naujagimiams ir (ar) kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti/ susilaikyti nuo žindymo ar nutraukti gydymą DARZALEX.

Vaisingumas

Duomenų leidžiančių nustatyti galimą daratumumabo poveikį moterų ar vyrų vaisingumui nėra (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DARZALEX gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau buvo pranešimų apie nuovargį pacientams, vartojantiems daratumumabą, ir į tai reikia atsižvelgti, kai vairuojama ar dirbama su mechanizmais.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios bet kokio laipsnio ($\geq 20\%$ pacientų) nepageidaujamos reakcijos leidžiant daratumumabo (tiek į veną, tiek po oda) monoterapiją arba derinant su kitu vaistiniu preparatu, buvo ISR, nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, karščiavimas, kosulys, neutropenija, trombocitopenija, anemija, periferinė edema, periferinė sensorinė neuropatija ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo pneumonija, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sepsis, plaučių edema, gripas, karščiavimas, dehidratacija, viduriavimas, prieširdžių virpėjimas ir sinkopė.

Po oda leidžiamo DARZALEX saugumo profilis buvo panašus į leidžiamos į veną formos saugumo profilį, išskyrus mažesnę ISR dažnį. III fazės tyrimo MMY3012 metu neutropenija buvo vienintelė nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta $\geq 5\%$ dažniau, DARZALEX leidžiant po oda, lyginant su į veną leidžiamu daratumumabu (3 ar 4 laipsnio: atitinkamai, 13 %, lyginant su 8 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų, kurios pasireiškė pacientams, po oda leidžiant DARZALEX ar į veną leidžiant daratumumabą, suvestinė yra pateikta 6 lentelėje.

Duomenys parodo po oda leidžiamo DARZALEX poveikį (1800 mg) 639 pacientams, sergantiems daugybine mieloma (DM). Duomenys apima 260 pacientų iš III fazės aktyviai kontroliuojamo tyrimo (MMY3012 tyrimo), kuriame vartojo po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo monoterapiją ir 149 pacientus iš III fazės aktyviai kontroliuojamo tyrimo (MMY3013 tyrimo), kuriame vartojo po oda

leidžiamo DARZALEX kartu su pomalidomidu ir deksametazonu (D-Pd). Duomenys taip pat apima ir tris atvirosius klinikinius tyrimus, kuriuose pacientai taip pat vartojo po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo monoterapiją (N=31, MMY1004 ir MMY1008 tyrimai), ir MMY2040 tyrimo, kuriame pacientai vartojo po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo derinį su arba bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (D-VMP, n=67), lenalidomidu ir deksametazonu (D-Rd, n=65) arba bortezomibu, lenalidomidu ir deksametazonu (D-VRd, n=67). Be to, duomenys atspindi po oda leidžiamo DARZALEX kartu su bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu (D-VCd) poveikį III fazės aktyviai kontroliuojamame tyrime (AMY3001) dalyvavusiems 193 pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota AL amiloidozė.

Saugumo duomenys taip pat parodo į veną leidžiamo daratumumabo (16 mg/kg) poveikį 2 324 pacientams, sergantiems daugybine mieloma, įskaitant 1 910 pacientų, kurie vartojo į veną leidžiamą daratumumabą derinant su pagrindiniu gydymo planu, ir 414 pacientų, kurie vartojo į veną leidžiamo daratumumabo monoterapiją. Taip pat įtrauktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vaistiniam preparatui patekus į rinką.

Naudojami tokie sutrikimų dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios daugybine mieloma ir AL amiloidoze sergantiems pacientams, gydytiems į veną leidžiamu daratumumabu arba po oda leidžiamu daratumumabu

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis	Dažnumas (%)	
			Visi laipsniai	3-4 laipsnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a	Labai dažnas	37	2
	Pneumonija ^a		17	10
	Bronchitas ^a		14	1
	Šlapimo takų infekcija	Dažnas	6	1
	Gripas		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	COVID-19 ^g		7	4
	Citomegalo viruso infekcija ^a	Nedažnas	< 1	< 1 [#]
Hepatito B viruso reaktyvacija ^a	< 1		< 1	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Neutropenija ^a	Labai dažnas	39	33
	Trombocitopenija ^a		29	17
	Anemija ^a		27	12
	Limfopenija ^a		14	11
	Leukopenija ^a		11	6
Imuninės sistemos sutrikimai	Hipogamaglobulinemija ^a	Dažnas	2	< 1 [#]
	Anafilaksinė reakcija ^b	Retas	-	-
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	10	1
	Hiperglikemija	Dažnas	6	3
	Hipokalcemija		5	1
	Dehidratacija		2	1 [#]
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Labai dažnas	15	1 [#]
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė sensorinė neuropatija	Labai dažnas	26	3
	Galvos skausmas		10	< 1 [#]
	Galvos svaigimas	Dažnas	9	< 1 [#]
	Parestezija		9	< 1
	Sinkopė		3	2 [#]

Širdies sutrikimai	Prieširdžių virpėjimas	Dažnas	3	1
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^a	Dažnas	9	4
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys ^a	Labai dažnas	21	< 1 #
	Dusulys ^a		18	2
	Plaučių edema ^a	Dažnas	1	< 1
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas	29	4
	Vidurių užkietėjimas		28	1
	Pykinimas		22	1 #
	Vėmimas		14	1 #
	Pankreatitas ^a	Dažnas	1	< 1
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Labai dažnas	10	1 #
	Niežėjimas	Dažnas	6	< 1 #
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nugaros skausmas	Labai dažnas	16	2
	Raumenų spazmai		11	< 1 #
	Artralgija		10	< 1 #
	Skeleto ir raumenų skausmas krūtinės srityje	Dažnas	6	< 1 #
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Labai dažnas	23	4
	Periferinė edema ^a		22	1
	Karščiavimas		21	1
	Astenija		18	2
	Šaltkrėtis	Dažnas	8	< 1 #
	Injekcijos vietos reakcijos ^{d,e}		8	0
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusios reakcijos ^c			
	Į veną leidžiamas daratumumabas ^f	Labai dažnas	39	5
	Po oda leidžiamas daratumumabas ^e	Dažnas	9	1 #

4-ojo sunkumo laipsnio nebuvo.

^a Nurodo sugrupuotus terminus.

^b Remiamasi nepageidaujamosiomis reakcijomis, pasireiškusiomis vaistiniam preparatui patekus į rinką.

^c Su infuzija susijusios reakcijos apima tyrėjo apibrėžtus su daratumumabo infuzija arba injekcija susijusius reiškinius.

^d Reakcijos injekcijos vietoje apima tyrėjo apibrėžtus su daratumumabo injekcija susijusius reiškinius.

^e Dažnis remiasi tik po oda leidžiamo daratumumabo tyrimais (N=832).

^f Dažnis remiasi tik į veną leidžiamo daratumumabo tyrimais (N=2 324).

Pastaba: remiantis 3156 daugybine mieloma ir AL amiloidoze sergančių pacientų, gydytų į veną leidžiamu daratumumabu arba po oda leidžiamu daratumumabu, duomenimis.

^g Dažnis apskaičiuotas remiantis pacientų pogrupiu, kuriems 2020 m. vasario 1-ąją dieną arba vėliau (COVID-19 pandemijos pradžioje) tyrimų MMY3003, MMY3006, MMY3008 ir MMY3013 metu buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su infuzija susijusios reakcijos (ISR)

Klinikinių tyrimų metu (taikant monoterapiją ir kombinuotą gydymą; N = 832) su po oda leidžiamu DARZALEX, pasireiškusių bet kokio laipsnio ISR dažnis buvo 8,2 % po pirmosios DARZALEX injekcijos (1800 mg, 1 savaitė), 0,4 % po 2 savaitės injekcijos ir 1,1 % po kitų injekcijų. 3-ojo sunkumo laipsnio ISR pasireiškė 0,8 % pacientų. 4-ojo sunkumo laipsnio ISR nepasireiškė nė vienam pacientui.

ISR požymiai ir simptomai gali apimti kvėpavimo sistemos simptomus, tokius kaip nosies užgulimas, kosulys, gerklės sudirginimas, alerginis rinitas, švokštimas, taip pat karščiavimas, skausmas krūtinėje, niežėjimas, šaltkrėtis, vėmimas, pykinimas, neryškus matymas ir hipotenzija. Pasireiškė sunkios reakcijos, įskaitant bronchų spazmą, hipoksiją, dusulį, hipertenziją, tachikardiją ir akių nepageidaujamas reakcijas (įskaitant chorioidinę efuziją, ūminę trumparegystę ir ūminę uždarąjį kampo glaukomą (žr. 4.4 skyrių).

Injekcijos vietos reakcijos (IVR)

Klinikinių po oda vartojamo DARZALEX tyrimų metu (N=832), visų laipsnių reakcijų injekcijos vietoje pasireiškimo dažnis buvo 7,7 %. 3 ar 4-ojo sunkumo laipsnio IVR nebuvo. Dažniausia (> 1 %) IVR injekcijos vietoje buvo eritema.

Infekcijos

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma, vartojantiems daratumumabo monoterapiją, bendras infekcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus po oda leidžiamo DARZALEX (52,9 %) grupę lyginant su į veną leidžiamo daratumumabo grupe (50,0 %). 3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio infekcijų pasireiškimo dažnis po oda leidžiamo DARZALEX (11,7 %) grupėje ir į veną leidžiamo daratumumabo (14,3 %) grupėje taip pat buvo panašus. Dauguma infekcijų buvo kontroliuojamos ir gydymą dėl jų nutraukti reikėjo retai. Pneumonija buvo dažniausia 3-ojo ar 4-ojo laipsnio infekcija, apie kurią buvo pranešta klinikinių tyrimų metu. Aktyvių kontroliuojamų tyrimų metu 1–4 % pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl infekcijos. Mirtinas infekcijas dažniausiai sukėlė pneumonija ir sepsis.

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma, kuriems buvo skiriamas kombinuotas gydymas į veną leidžiamu daratumumabu, buvo pranešimų, kaip išvardyta toliau, apie:

3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio infekcijas:

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo atkrytis arba yra ligos atsparumas: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota liga: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

5-ojo sunkumo laipsnio (mirtinas) infekcijas:

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo atkrytis arba yra ligos atsparumas: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

Tyrimai su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota liga: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %, D-VTd: 0 %, VTd: 0 %.

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma, vartojusiems po oda leidžiamo DARZALEX derinant, buvo pranešta apie toliau išvardytas infekcijas:

3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio infekcijas: DPd: 28 %, Pd: 23 %

5-ojo sunkumo laipsnio (mirtinos) infekcijas: DPd: 5 %, Pd: 3 %

Santrumpos: D=daratumumabas; Vd=bortezomibas-deksametazonas; Rd=lenalidomidas-deksametazonas;

Pd=pomalidomidas-deksametazonas; VMP=bortezomibas-melfalanas-prednizonas, VTd=bortezomibas-talidomidas-deksametazonas.

Pacientams, sergantiems AL amiloidoze, vartojantiems po oda leidžiamo DARZALEX derinant, buvo pranešimų, kaip išvardyta toliau, apie:

3-ojo ar 4-ojo sunkumo laipsnio infekcijas: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

5-ojo sunkumo laipsnio infekcijas: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Santrumpos: D=daratumumabas; VCd=bortezomibas-ciklofosfamid-deksametazonas.

Hemolizė

Teoriškai yra hemolizės rizika. Dėl šio saugumo signalo pacientai bus stebimi klinikinių tyrimų metu ir bus kaupiami duomenys apie saugumą vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Širdies sutrikimai ir su AL amiloidoze susijusi kardiomiopatija

Daugumai tyrime AMY3001 dalyvavusių pacientų pradinio vertinimo metu buvo su AL amiloidoze susijusi kardiomiopatija (D-VCd 72 %, lyginant su VCd 71 %). 3-iojo ar 4-ojo laipsnio širdies sutrikimai pasireiškė 11 % D-VCd gydytų pacientų, lyginant su 10 % VCd gydytų pacientų, o sunkūs širdies sutrikimai pasireiškė 16 % ir 13 % pacientų, atitinkamai vartojusių D-VCd ir VCd. Sunkūs širdies sutrikimai, pasireiškiantys ≥ 2 % pacientų, apėmė širdies nepakankamumą (D-VCd 6,2 % lyginant su VCd 4,3 %), širdies sustojimą (D-VCd 3,6 % lyginant su VCd 1,6 %) ir prieširdžių virpėjimą (D-VCd 2,1 % lyginant su VCd 1,1 %). Visiems D-VCd vartojusiems pacientams, kuriems pasireiškė sunkūs ar mirtini širdies sutrikimai, tyrimo pradžioje buvo su AL amiloidoze susijusi kardiomiopatija. Lyginant širdies sutrikimų dažnį tarp dviejų gydymo grupių reikia atsižvelgti į ilgesnę gydymo trukmės medianą D-VCd grupėje, lyginant su VCd grupe (atitinkamai

9,6 mėnesiolyginant su 5,3 mėnesiais). Pagal ekspoziciją pakoreguotas bendras 3 ar 4 laipsnio širdies sutrikimų (1,2 lyginant su 2,3), širdies nepakankamumo (0,5 lyginant su 0,6), širdies sustojimo (0,1 lyginant su 0,0) ir prieširdžių virpėjimo (0,2 lyginant su 0,1) pasireiškimo dažnis (skaičius pacientų, kuriems yra reiškinio rizika per 100 paciento mėnesių) D-VCd grupę lyginant su VCd grupe buvo atitinkamai panašus.

Stebėjimo medianai esant 11,4 mėnesio tyrimo AMY3001 metu abiejose gydymo grupėse bendrai mirtys (D-VCd 14 %, lyginant su VCd 15 %) pirmiausiai įvyko dėl su AL amiloidoze susijusios kardiomiopatijos.

Kitos ypatingos populiacijos

III fazės tyrime MMY3007, kuriame buvo palygintas gydymas D-VMP su gydymu VMP pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija, pogrupio pacientų, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), saugumo analizė atitiko bendrąją populiaciją (žr. 5.1 skyrių).

Senyviems pacientams

Iš 3549 pacientų, kurie vartojo rekomenduojamą daratumumabo (n = 832 po oda; n = 2717 į veną) dozę, 38 % buvo nuo 65 iki mažiau nei 75 metų, o 16 % buvo 75 metų ar vyresni. Remiantis amžiumi veiksmingumo skirtumų pastebėta nebuvo. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis vyresniems nei jaunesniems pacientams. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba yra atspari daugybinė mieloma (n = 1 976), dažniausios pasireiškusios sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė senyviems pacientams (≥ 65 metų), buvo pneumonija ir sepsis. Tarp pacientų, kuriems buvo naujai diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems netinka autologinių kamieninių ląstelių transplantacija (n = 777), dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, dažniau pasireiškusi senyviems pacientams (≥ 75 metų), buvo pneumonija. Tarp pacientų, kuriems naujai buvo diagnozuota AL amiloidozė (n = 193), dažniausia sunki nepageidaujama reakcija, dažniau pasireiškusi senyviems pacientams (≥ 65 metų), buvo pneumonija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Simptomai ir požymiai

Klinikinių tyrimų duomenų apie perdozavimą nėra.

Gydymas

Perdozavus daratumumabo, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavimo atveju pacientus būtina stebėti dėl nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų ir nedelsiant skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai ir antikūnų bei vaistinių preparatų konjugatai, CD38 (38 diferenciacijos klasterio) inhibitoriai, ATC kodas - L01FC01.

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo sudėtyje yra rekombinantinės žmogaus hialuronidazės (rHuPH20). rHuPH20 lokaliai trumpą laiką skaido hialurono rūgštį (HR, kuri yra visame organizme aptinkamas natūralus mukopolisacharidas) poodiniame tarpląsteliniame užpilde, suardydama ryšį tarp dviejų angliavandenių (N-acetilgliukozamino ir gliukurono rūgšties), kurie sudaro HR. rHuPH20 pusinis periodas odoje yra trumpesnis kaip 30 minučių. Hialurono rūgšties koncentracijos poodiniame audinyje normalizuojasi per 24-48 valandų laikotarpį, nes vyksta greita hialurono rūgšties biosintezė.

Veikimo mechanizmas

Daratumumabas yra IgG1κ žmogaus monokloninis antikūnas (mAb), kuris prisijungia prie CD38 baltymo, kuris aptinkamas įvairių hematologinių piktybinių navikų ląstelių paviršiuje, įskaitant klonines plazmines ląsteles, esant daugybinei mielomai ir AL amiloidozei, o taip pat kitų rūšių ląstelių paviršiuje ir audiniuose. Žinoma daug CD38 baltymo funkcijų, pavyzdžiui, receptoriaus valdoma adhezija, signalizavimas ir fermentinis aktyvumas.

Įrodyta, kad daratumumabas stipriai slopina vėžio ląstelių, kurios ekspresuoja CD38, augimą *in vivo*. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daratumumabas gali paveikti įvairias efektorines funkcijas, padėdamas imuninei sistemai sunaikinti vėžio ląsteles. Šie tyrimai rodo, kad piktybiniuose navikuose, kuriuose yra CD38 raiška, daratumumabas gali sužadinti naviko ląstelių lizę, sukeldamas nuo komplemento priklausomą citotoksiinį poveikį, nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksiinį poveikį ir nuo antikūnų priklausomą ląstelių fagocitozę. Daratumumabo veikiamą ląstelių lizę sumažina mieloidinės kilmės slopinančių ląstelių (CD38+MDSCs), reguliuojančiųjų T ląstelių (CD38+T_{regs}) ir B ląstelių (CD38+B_{regs}) pogrupį. Žinoma, kad T limfocitai (CD3+, CD4+ ir CD8+) taip pat ekspresuoja CD38 ir šio baltymo raiška priklauso nuo vystymosi stadijos ir aktyvinimo laipsnio. Gydomo daratumumabu metu buvo stebėtas reikšmingas absoliutaus CD4+ ir CD8+ T limfocitų skaičiaus ir jų procentinės dalies padidėjimas visame periferiniame kraujyje ir kaulų čiulpuose. Be to, T limfocitų receptoriaus DNR sekos analizė patvirtino, kad patvirtinta, jog gydant daratumumabu, T ląstelių kloniškumas padidėja, o tai rodo, kad moduluojamas imuninis atsakas ir tai gali turėti įtakos klinikiniam atsakui.

Daratumumabas sukelia apoptozę *in vitro* po Fc medijuojamo kryžminio susiejimo. Be to, daratumumabas moduluoja CD38 fermentinį aktyvumą, slopindamas ciklazės fermentinį aktyvumą ir stimuliuodamas hidrolazės aktyvumą. Tokio poveikio *in vitro* reikšmė klinikinėje praktikoje ir įtaka naviko augimui nėra labai aiški.

Farmakodinaminis poveikis

Natūraliųjų kilerių (NK ląstelių) ir T limfocitų skaičius

Žinoma, kad NK ląstelės ekspresuoja didelį kiekį CD38 ir yra jautrūs daratumumabo medijuojamai ląstelių lizei. Gydant daratumumabu, buvo stebėtas NK ląstelių (CD16+CD56+) ir aktyvintų NK ląstelių (CD16+CD56^{dim}) absoliutaus skaičiaus ir jų procentinės dalies periferiniame kraujyje bei kaulų čiulpuose sumažėjimas. Vis dėlto, prieš gydymą buvęs NK ląstelių kiekis įtakos klinikiniam atsakui neturėjo.

Imunogeniškumas

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma ir AL amiloidoze, kurie klinikiniuose tyrimuose buvo gydyti po oda leidžiamo daratumumabo monoterapija ir vaistinių preparatų deriniu, mažiau kaip 1 % pacientų, pradėjus gydymą susiformavo antikūnai prieš daratumumą.

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma ir AL amiloidoze, gydymo metu atsiradusių ne neutralizuojančiųjų antikūnų prieš rHuPH20 dažnis buvo 7,3 % (55 iš 750), pacientams po oda leidžiant arba DARZALEX monoterapiją, arba vartojant derinant su kitais vaistiniais preparatais. Nepastebėta, kad antikūnai prieš rHuPH20 darytų įtaką daratumumabo ekspozicijoms. Klinikinė antikūnų prieš daratumumą ar antikūnų prieš rHuPH20 susiformavimo po gydymo po oda leidžiamu DARZALEX vaistiniu preparatu reikšmė nežinoma.

Klinikinė po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo vartojimo patirtis (po oda leidžiamas vaistinis preparatas)

Monoterapija – daugybinės mielomos atkrytis arba atspari daugybinė mieloma

Atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių III fazės ne blogesnio vaistinio preparato įrodymo tyrimo (MMY3012 tyrimo) metu po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo (1800 mg) veiksmingumas ir saugumas buvo palygintas su į veną leidžiamu (16 mg/kg) daratumumabo pacientams, kuriems pasireiškė daugybinės mielomos atkrytis arba atspari daugybinė mieloma, pirmiau gydytiems ne mažiau kaip 3 eilių vaistiniais preparatais, įskaitant gydymą proteasomos inhibitoriumi (PI) ir imunomodulatoriumi (IMiD), arba pasireiškė dvigubas atsparumas PI ir IMiD. Gydymas buvo tęsiamas tol, kol pasireiškė nepriimtinas toksiškumas arba ligos progresavimas.

Iš viso 522 pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes: 263 į gydymo po oda leidžiamu DARZALEX vaistiniu preparatu grupę ir 259 į gydymo į veną leidžiamu daratumumabu grupę. Pradinės demografinės ir ligos savybės dviejose gydymo grupėse buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai (kitimo sritis: 33-92 metai), 55 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 78 % – baltaodžiai. Pacientų kūno svorio mediana buvo 73 kg (kitimo sritis: 29-138 kg). Pacientams skirto pirmesnių eilių gydymo mediana – 4 eilės. Iš viso 51 % pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės (angl. *autologous stem cell transplant, ASCT*), 100 % pacientų pirmiau buvo gydyti ir PI, ir IMiD, o dauguma pacientų buvo atsparūs pirmesnei sisteminei terapijai, įskaitant gydymą ir PI, ir IMiD (49 %).

Tyrimo metu buvo pasiektos abi pagrindinės vertinamosios baigtys – objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal *IMWG* atsako kriterijus (7 lentelė) ir didžiausia C_{trough} prieš dozės vartojimą 3-čio ciklo 1-ąją dieną (žr. 5.2 skyrių).

7 lentelė. Pagrindiniai MMY3012 tyrimo duomenys

	Daratumumabas po oda (N=263)	Daratumumabas į veną (N=259)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % PI (%)	(35,1 %, 47,3 %)	(31,2 %, 43,3 %)
Atsako dažnių santykis (95 % PI) ^b		1,11 (0,89, 1,37)
VA arba geresnis, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Dalinis atsakas (DA)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Antrinė vertinamoji baigtis		
Su infuzija susijusios reakcijos dažnis, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo, mėnesiai		
Mediana (95% PI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Santykinė rizikos funkcija (95% PI)		0,99 (0,78, 1,26)

^a Remiantis numatytų gydyti (angl. *intent-to-treat*) populiacijos duomenimis.

^b Ne blogesnio vaistinio preparato hipotezės patvirtinimo *Farrington-Manning* testu p-reikšmė < 0,0001.

^c Remiantis saugumo populiacijos duomenimis. *Cochran-Mantel-Haenszel chi* kvadrato testo p-reikšmė < 0,0001.

Stebėjimo medianai esant 29,3 mėnesio, BI mediana buvo 28,2 mėnesio (95 % PI: 22,8, NE) po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato grupėje ir 25,6 mėnesio (95 % PI: 22,1, NE) į veną leidžiamo daratumumabo grupėje.

Saugumo ir toleravimo duomenys, įskaitant mažesnio kūno svorio pacientų, atitiko žinomus po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato ir į veną leidžiamo daratumumabo duomenis.

Modifikuoto *CTSQ* (baigčių, apie kurias pranešė pacientas, klausimynas, pagal kurį įvertinamas paciento pasitenkinimas gydymu), duomenys atskleidė didesnę pacientų, kuriems po oda leidžiamas

DARZALEX vaistinis preparatas, pasitenkinimą gydymu, palyginti su pacientais, gydytais į veną leidžiamu daratumumabu. Visgi, atviru būdu atlikti tyrimai laikomi šališkais.

Daugybinės mielomos gydymas vaistinių preparatų deriniais

MMY2040 yra atviru būdu atliktas po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato 1800 mg dozės veiksmingumo ir saugumo tyrimas:

- vartojant kartu su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (D-VMP) pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota daugybinė mieloma (DM) ir transplantacija jiems netinka. Bortezomibas buvo vartojamas 6 savaitių ciklo 1, 2, 4 ir 5 savaitėmis suleidžiant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės injekciją po oda du kartus per savaitę (pirmas ciklas; 8 dozės), per kitus aštuonis 6 savaitių ciklus vaistinis preparatas buvo suleidžiamas vieną kartą per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitėmis (2-9 ciklai; 4 dozės per ciklą). Devynių 6 savaitių ciklų 1-4 ciklo dienomis buvo vartotos 9 mg/m² melfalano ir 60 mg/m² prednizono dozės per burną (1-9 ciklai). Po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato vartojimas buvo tęsiamas tol, kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas;
- vartojant kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (D-Rd) pacientams, kuriems pasireiškė DM atkrytis arba atspari DM. Lenalidomidas (25 mg vieną kartą per parą per burną 1-21 kartotinių 28 dienų ciklų [4 savaitių] paromis) buvo vartojamas kartu su maža 40 mg deksametazono per savaitę doze (arba sumažinta 20 mg per savaitę dozė vyresniems kaip 70 metų pacientams ar pacientams, kurių kūno masės indeksas yra mažesnis kaip 18,5). Po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato vartojimas buvo tęsiamas tol, kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas;
- vartojant kartu su bortezomibu, lenalidomidu ir deksametazonu (D-VRd) pacientams, kuriems pirmą kartą diagnozuota DM ir transplantacija jiems tinka. Bortezomibas buvo vartojamas 1 ir 2 savaitėmis du kartus per savaitę po oda suleidžiant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės injekciją. Lenalidomidas skiriamas per burną po 25 mg vieną kartą per parą 1-14 dienomis. Maža deksametazono dozė buvo skirta po 40 mg per savaitę per 3 savaitių ciklus. Bendra gydymo trukmė – 4 ciklai.

Iš viso buvo įtraukti 199 pacientai (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Veiksmingumo duomenys buvo nustatyti pagal kompiuterinį algoritmą, naudojant *IMWG* kriterijus. Tyrimo metu buvo pasiekta pagrindinė OAD vertinamoji baigtis D-VMP ir D-Rd grupėse ir pagrindinė LGDA vertinamoji baigtis arba geresnis atsakas D-VRd grupėje (žr. 8 lentelę).

8 lentelė: MMY2040 tyrimo veiksmingumo duomenys

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % PI(%)	(81,3 %, 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %, 99,5 %)
Įtinkamas visiškas atsakas (įVA)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Visiškas atsakas (VA)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Dalinis atsakas (DA)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
LGDA arba geresnis (įVA + VA + LGDA)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % PI(%)	(67,6 %, 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %, 80,6 %)

D-VMP=Daratumumabas-bortezomibas-melfalanas-prednizonas; D-Rd=Daratumumabas-lenalidomidas-deksametazonas; D-VRd=Daratumumabas-bortezomibas-lenalidomidas-deksametazonas; Daratumumabas=po oda leidžiamas DARZALEX vaistinis preparatas; PI=pasikliautinis intervalas.

^a Remiantis gydomų tiriamųjų duomenimis.

Gydymas derinant su pomalidomidu ir deksametazonu (Pd)

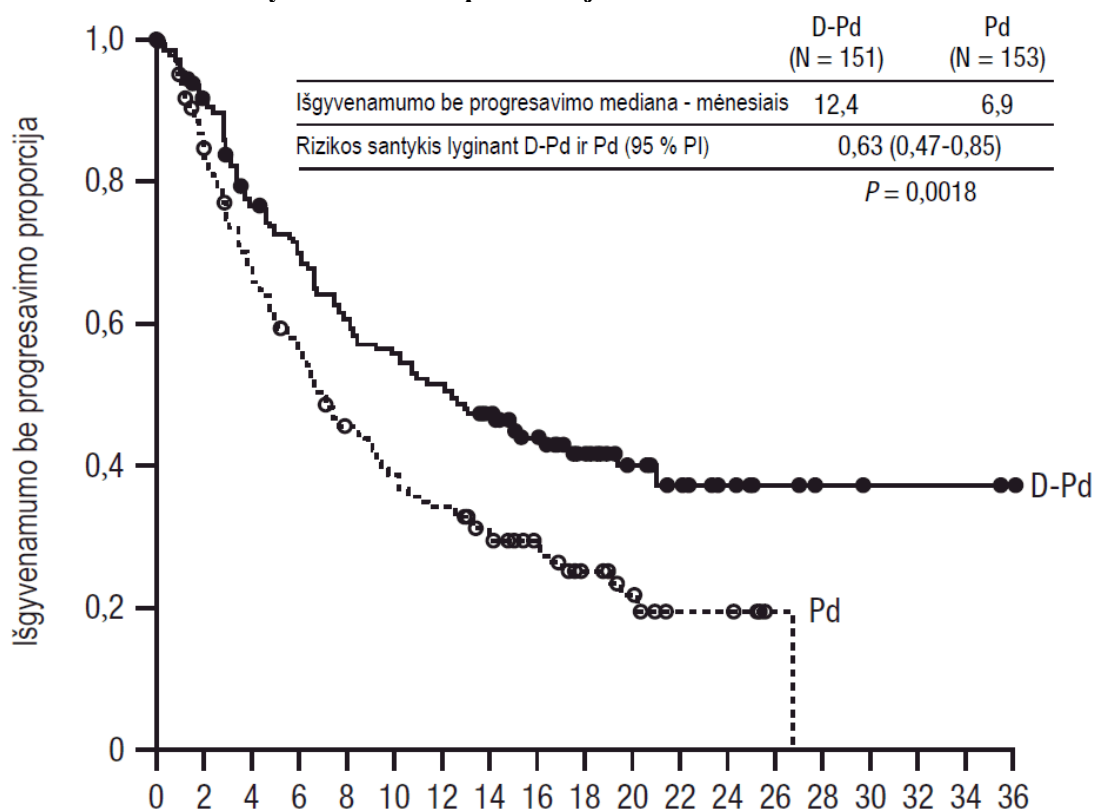
Tyrimas MMY3013 buvo atvirasis atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas daugybine mieloma sergančių pacientų, kuriems anksčiau buvo taikyta bent vienos ankstesnės eilės terapija lenalidomidu ir proteasomos inhibitoriumi (PI), gydymas po oda vartojamu DARZALEX (1800 mg) derinant su pomalidomidu ir maža

deksametazono doze (D-Pd) ir gydymas pomalidomidu ir maža deksametazono doze (Pd). Pomalidomidas (4 mg kartą per parą vartojant per burną 1–21-ąją kartotinių 28 dienų [4 savaitių] ciklą dieną) buvo skiriamas kartu su maža 40 mg per savaitę (ar sumažinta 20 mg per savaitę doze > 75 metų pacientams) per burną ar į veną vartojamo deksametazono doze. Po oda leidžiamo DARZALEX vartojimo dienomis prieš injekciją buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė, o likusi dozė buvo skiriama po injekcijos. Pacientams, kuriems skiriama sumažinta deksametazono dozė, visa 20 mg dozė buvo skiriama prieš DARZALEX poodinę injekciją. Pomalidomido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos pagal gamintojo pateikiamą skyrimo informaciją. Gydymas abiejose grupėse buvo tęsiamas tol, kol pasireiškė ligos progresavimas arba nepriimtinas toksiškumas.

Iš viso atsitiktine tvarka buvo paskirstyti 304 pacientai: 151 paskirtas į D-Pd grupę ir 153 – į Pd grupę. Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, turintys dokumentuotus ligos progresavimo įrodymus paskutinio gydymo plano metu ar po jo. Remiantis pomalidomido preparato charakteristikų santrauka į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems ankstesnio gydymo metu pasireiškė ≥ 3 laipsnio išbėrimas. Abiejų gydymo grupių pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 67 metai (intervalas nuo 35 iki 90 metų), 18 % buvo ≥ 75 metų, 53 % buvo vyrai ir 89 % baltaodžiai. Prieš tai pacientams buvo taikomos vidutiniškai 2 ankstesnės eilės terapijos. Visi pacientai anksčiau buvo gydyti proteasomos inhibitoriumi (PI) ir lenalidomidu, 56 % pacientų anksčiau buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT). Devyniasdešimt šeši procentai (96 %) pacientų anksčiau buvo gydyti bortezumibu. Daugumai pacientų buvo pasireiškęs atsparumas lenalidomidui (80 %), PI (48 %) arba tiek imunomoduliatoriui, tiek PI (42 %). Vienuolikai procentų pacientų buvo taikyta 1 ankstesnės eilės terapija, jiems visiems pasireiškė atsparumas lenalidomidui ir 32,4 % pasireiškė atsparumas tiek lenalidomidui, tiek PI. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), remiantis Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijais.

Stebėjimo laiko medianai esant 16,9 mėnesio pirminė tyrimo MMY3013 IBLP analizė parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą D-Pd grupėje lyginant su Pd grupe. D-Pd grupėje IBLP mediana buvo 12,4 mėnesio ir 6,9 mėnesio Pd grupėje (SR [95 % PI]: 0,63 [0,47, 0,85]; p reikšmė = 0,0018), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems D-Pd, lyginant su Pd, rizikos sumažėjimą 37 %.

1 pav.: MMY3013 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientų,
kuriems yra rizika,
skaičius

Mėnesiai

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

Buvo atlikta papildoma suplanuota BI stebėjimo analizė pasibaigus stebėjimo laikui, kurio mediana buvo 39,6 mėnesio. Gavus 57 % BI duomenų, BI mediana buvo 34,4 mėnesio D-Pd grupėje ir 23,7 mėnesio Pd grupėje (RS [95 % PI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Papildomi tyrimo MMY3013 veiksmingumo rezultatai pateikiami toliau esančioje 9 lentelėje.

9 lentelė. Tyrimo MMY3013 veiksmingumo rezultatai^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Bendras atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
P reikšmė ^b	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Visiškas atsakas (VA)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Dalinis atsakas (DA)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MLL neigiamumo rodiklis^c n (%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % PI (%)	(4,7 %, 14,3 %)	(0,4 %, 5,6 %)
P reikšmė ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumabas-pomalidomidas-deksametazonas; Pd=pomalidomidas-deksametazonas; MLL=minimali liekamoji liga; PI=pasikliautinis intervalas.

^a Remiantis numatytų gydyti (angl. *Intent-to-treat*) pacientų populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*), pritaikytą stratifikavimo faktoriams.

^c Neigiamos MLL dažnis pagal numatytų gydyti pacientų populiacijos duomenis ir ribinę vertę 10^{-5} .

^d p-reikšmė pagal tikslųjį Fišerio kriterijų.

Atsaką patyrusių asmenų laiko iki atsako pasireiškimo mediana D-Pd grupėje buvo 1 mėnuo (intervalas: nuo 0,9 iki 9,1 mėnesio), o Pd grupėje – 1,9 mėnesio (intervalas: nuo 0,9 iki 17,3 mėnesio). Atsako trukmės mediana D-Pd grupėje pasiekta nebuvo (intervalas: nuo 1 iki 34,9+ mėnesio), o Pd grupėje ji buvo 15,9 mėnesio (intervalas: nuo 1+ iki 24,8 mėnesio).

AL amiloidoze sergančių pacientų gydymas derinant su bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu
Tyrimas AMY3001 buvo atvirasis atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas III fazės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas gydymas po oda vartojamu DARZALEX (1800 mg) derinant su bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu (D-VCd) su gydymu vien bortezomibu, ciklofosfamidu ir deksametazonu (VCd) pacientams, kuriems naujai diagnozuota sisteminė AL amiloidozė. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal AL amiloidozės širdies pažeidimų vertinimo sistemą (angl. *Cardiac Staging System*) tose šalyse, kuriose AL amiloidoze sergantiems pacientams paprastai siūloma autologinių kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT), ir pagal inkstų funkciją.

Visiems į tyrimą AMY3001 įtrauktiems pacientams buvo naujai diagnozuota AL amiloidozė ir paveiktas bent vienas organas, išmatuojama hematologinė liga, I-IIIa klasės širdies pažeidimas (remiantis europine Mayo 2004 širdies pažeidimo klasių modifikacija) ir I-IIIa klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association, NYHA*) klasifikaciją. Pacientai, kurių pažeidimai buvo IIIB ir IV klasės pagal NYHA, į tyrimą įtraukti nebuvo.

1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją kartotinių 28 dienų [4 savaitių] ciklų metu kas savaitę buvo vartojamas bortezomibas (s.c.; 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto), ciklofosfamidas (vartojamas per burną arba į veną; 300 mg/m² kūno paviršiaus ploto; didžiausia dozė – 500 mg) ir deksametazonas (vartojamas per burną arba į veną; 40 mg arba sumažinta 20 mg dozė > 70 metų pacientams ar tiems, kurių kūno masės indeksas [KMI] < 18,5, arba tiems, kuriems yra hipervolemija, blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ar anksčiau pasireiškęs gydymo steroidais netoleravimas. DARZALEX dozavimo dienomis prieš injekciją buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė, o likusi dozė buvo skiriama dieną po DARZALEX vartojimo. Abiejose grupėse bortezomibas, ciklofosfamidas ir deksametazonas buvo skiriami šešis 28 dienų [4 savaitių] ciklus, o gydymas DARZALEX buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, paskesnio gydymo pradžios arba daugiausiai 24 ciklus (apytiksliai 2 metus) nuo pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės. Bortezomibo, ciklofosfamido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos pagal gamintojo pateikiamą skyrimo informaciją.

Atsitiktine tvarka buvo susikirstyti 388 pacientai: 195 buvo paskirti į D-VCd grupę ir 193 – į VCd grupę. Abiejose grupėse pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios. Dauguma (79 %) pacientų sirgo lambda laisvųjų lengvųjų grandinių liga. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (intervalas: nuo 34 iki 87); 47 % buvo ≥ 65 metų; 58 % buvo vyrai; 76 % baltaodžių, 17 % azijiečių ir 3 % afroamerikiečių; 23 % sirgo AL amiloidoze, su I klasės klinikiu širdies pažeidimu, 40 % buvo II klasės pažeidimai, 35 % – IIIa klasės ir 2 % – IIIB klasės. Visiems pacientams buvo paveiktas vienas ar daugiau organų, paveiktų organų skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas: nuo 1 iki 6), 66 % pacientų buvo paveikti 2 ar daugiau organų. Buvo paveikti gyvybiniai organai: 71 % širdis, 59 % inkstai ir 8 % kepenys. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su 2 laipsnio sensorine ar 1 laipsnio skausminga periferine neuropatija. Pagrindinė veiksmingumo baigtis buvo visiško hematologinio atsako (VHemA) dažnis, nustatytas pagal nepriklausomo peržiūros komiteto įvertinimą, paremtą tarptautinio susitarimo kriterijais (angl. *International Concensus Criteria*). Tyrimo AMY3001 metu D-VCd grupėje, lyginant su VCd grupe buvo stebėtas VHemA pagerėjimas. Apibendrinti veiksmingumo rezultatai pateikti 10 lentelėje.

10 lentelė. Tyrimo AMY3001 veiksmingumo rezultatai^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P reikšmė
Visiškas hematologinis atsakas (VHemA), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Labai geras dalinis atsakas (LGDA), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Dalinis atsakas (DA), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologinis LGDA ar geresnis (VHemA + LGDA), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b

Išgyvenamumas be pagrindinio organo funkcijos blogėjimo (IPOFB), Rizikos santykis su 95 % PI ^c	0,58 (0,36, 0,93)	0,0211 ^d
---	-------------------	---------------------

D-VCd=daratumumabas-bortezomibas-ciklofosfamididas-deksametazonas; VCd=bortezomibas-ciklofosfamididas-deksametazonas.

^a Remiantis numatytų gydyti (angl. *Intent-to-treat*) pacientų populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^c IPOFB apibrėžiama kaip hematologinė progresija, pagrindinio organo (širdies ar inkstų) funkcijos blogėjimas ar mirtis.

^d Nominali p reikšmė gauta iš atvirkštine tikimybe cenzūruoto svertinio *log-rank* testo.

Atsaką patyrusių asmenų laiko iki VHemA pasireiškimo mediana D-VCd grupėje buvo 60 dienų (intervalas: nuo 8 iki 299 dienų), o VCd grupėje – 85 dienos (intervalas: nuo 14 iki 340 dienų). Laiko iki LGDA ar geresnio atsako mediana D-VCd grupėje buvo 17 dienų (intervalas: nuo 5 iki 336 dienų), o VCd grupėje ji buvo 25 dienos (intervalas: nuo 8 iki 171 dienos). VHemA trukmės mediana nė vienoje grupėje pasiekta nebuvo.

Stebėjimo laiko mediana buvo 11,4 mėnesio. Išgyvenamumo be pagrindinio organo funkcijos blogėjimo (IPOFB) medianos nė vienos grupės pacientai nepasiekė.

Bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenys buvo nepatikimi. Viso buvo stebėtos 56 mirtys [n=27 (13,8 %) D-VCd lyginant su n=29 (15 %) VCd grupe].

Klinikinė daratumumabo koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo patirtis (į veną leidžiamas vaistinis preparatas)

Naujai diagnozuota daugybinė mieloma

Gydymas derinant su lenalidomidu ir deksametazonu pacientams, kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija

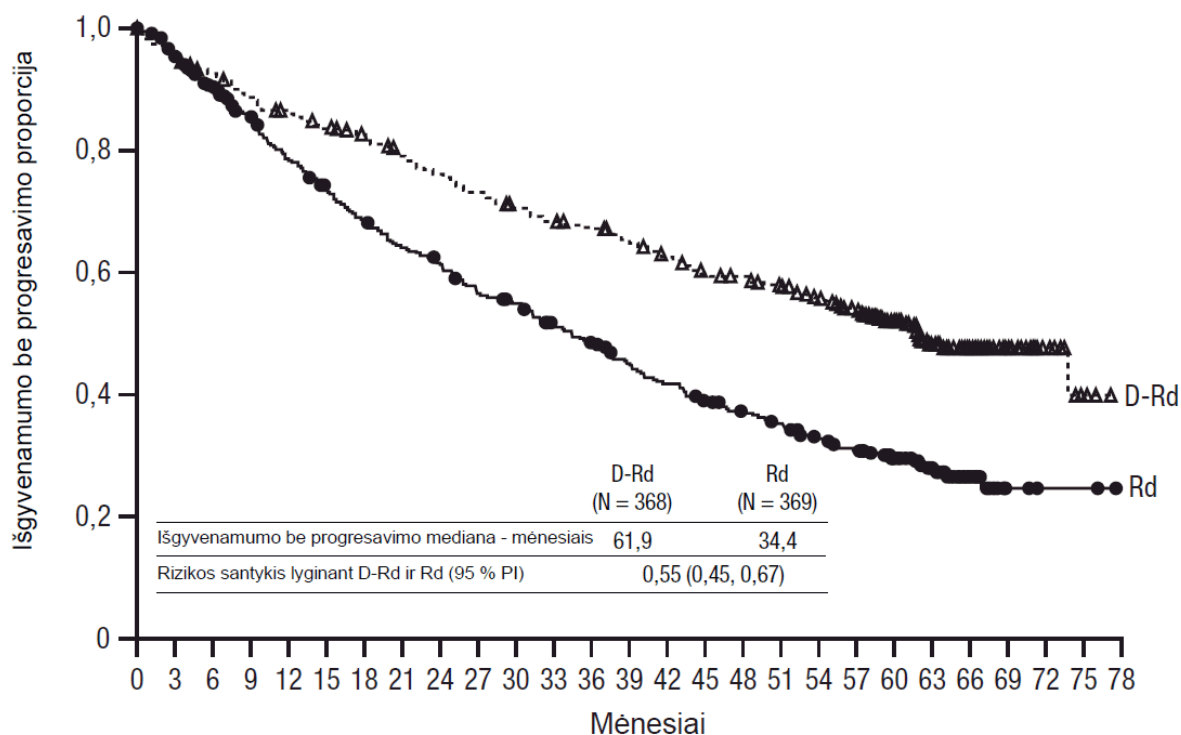
Atvirame atsitiktinių imčių veikliuoju preparatu kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3008 buvo lyginamas gydymas į veną leidžiamu daratumumabu, skiriant 16 mg/kg, derinant su lenalidomidu ir maža deksametazono doze (DRd) su gydymu lenalidomidu ir maža deksametazono doze (Rd) pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma. Lenalidomidas (po 25 mg vartojamas per burną vieną kartą per parą 1-21 kartotinių 28 dienų [4 savaitės ciklą dienomis) buvo skiriamas su maža geriamojo ar į veną vartojamo deksametazono 40 mg per savaitę doze (arba sumažinta 20 mg per savaitę doze > 75 metų pacientams arba kurių kūno masės indeksas [KMI] < 18,5). Į veną leidžiamas daratumumabo infuzijos dieną deksametazonas buvo skiriamas kaip vaistinis preparatas prieš infuziją. Lenalidomido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos, kaip aprašyta gamintojo pateiktuose vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose. Gydymas abiejose grupėse buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksiškumo pasireiškimo.

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 737 pacientai: 368 priskirti į DRd grupę, o 369 – į Rd grupę. Pradinės demografinės ir ligos savybės buvo panašios abiejose gydymo grupėse. Amžiaus mediana buvo 73 metai (intervalas: 45-90), 44 % pacientų buvo ≥ 75 metų. Dauguma buvo baltųjų rasės (92 %), vyriškosios lyties (52 %), 34 % pacientų nustatytas funkcinis balas pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) skalę buvo 0, 49,5 % tiriamųjų *ECOG* funkcinis balas buvo 1, o 17 % – *ECOG* funkcinis balas buvo ≥ 2. Dvidešimt septyniems procentams pacientų pagal Tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (angl. *International Staging System, ISS*) buvo nustatyta I stadijos, 43 % – II stadijos pagal *ISS*, o 29 % – III stadijos pagal *ISS* liga. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo (IBLP), remiantis Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group, IMWG*) kriterijais, ir bendru išgyvenamumu (BI).

Stebėjimo laiko medianai esant 28 mėn., IBLP pagerėjimas pirminės analizės tyrime MMY3008 metu buvo nustatytas DRd grupėje, lyginant su Rd grupe; IBLP mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje ji buvo 31,9 mėnesio (santykinė rizika [SR] = 0,56; 95 % PI: 0,43, 0,73; p < 0,0001), o tai atitinka 44 % ligos progresavimo ar mirties rizikos sumažėjimą pacientams, gydytiems DRd. Atnaujintos IBLP analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 64 mėn. ir toliau rodė IBLP

pagerėjimą pacientams DRd grupėje, lyginant su pacientais Rd grupėje. IBLP mediana buvo 61,9 mėnesio DRd grupėje ir 34,4 mėnesio Rd grupėje (SR=0,55; 95 % PI: 0,45, 0,67).

2 pav.: MMY3008 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė

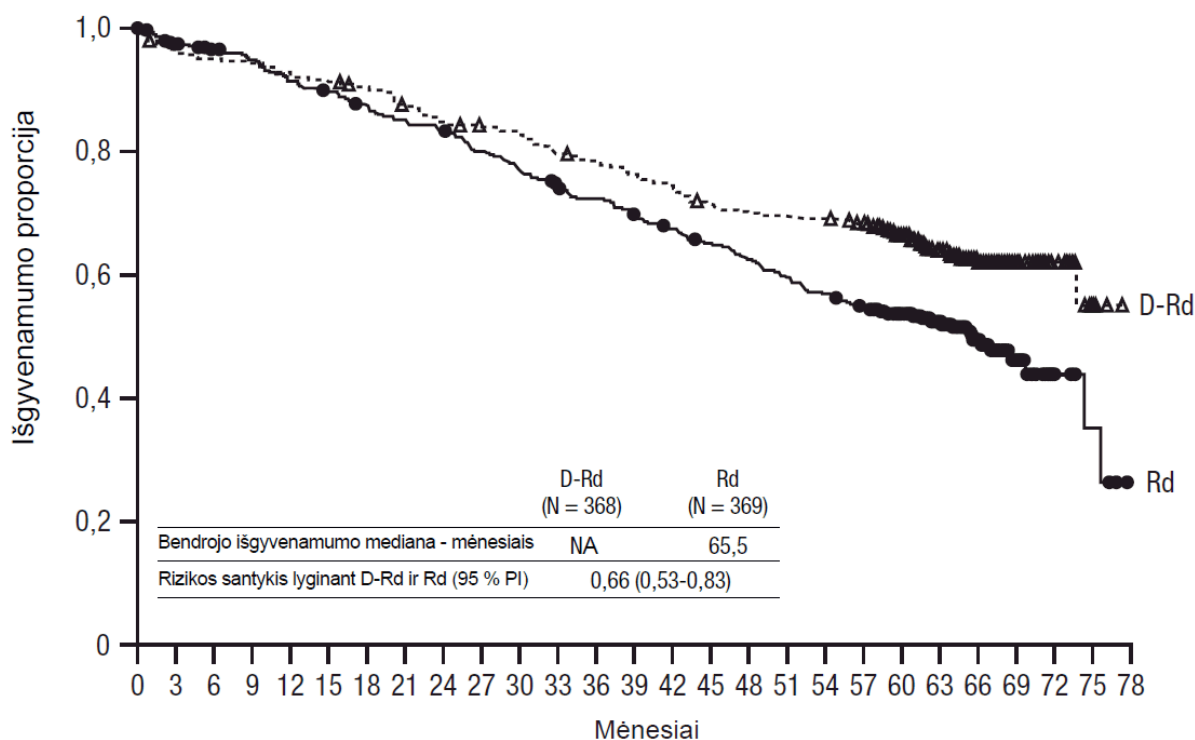


Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Stebėjimo laiko medianai esant 56 mėn., DRd grupėje buvo nustatytas BI pranašumas, lyginant su Rd grupe (SR=0,68; 95 % PI: 0,53, 0,86; p=0,0013). Atnaujintos BI analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 64 mėn. ir toliau rodė BI pagerėjimą pacientams DRd grupėje, lyginant su pacientais Rd grupėje. BI mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje buvo 65,5 mėnesio (SR=0,66; 95 % PI: 0,53, 0,83).

3 pav.: MMY3008 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Papildomi tyrimo MMY3008 veiksmingumo rezultatai pateikiami toliau 11 lentelėje.

11 lentelė: Papildomi veiksmingumo rezultatai tyrime MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Bendras atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) [n(%)] ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Visiškas atsakas (VA)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Dalinis atsakas (DA)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
VA ar geresnis (įVA + VA)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
LGDA ar geresnis (įVA + VA + LGDA)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
MLL neigiamumo rodiklis ^{a,c} n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % PI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Šansų santykis 95 % PI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-reikšmė ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumabas-lenalidomidas-deksametazonas; Rd=lenalidomidas-deksametazonas; MLL=minimali liekamoji liga; PI=pasikliautinis intervalas.

^a Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Nestratifikuotoms lentelėms naudojamas šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis. Šansų santykis > 1 rodo DRd pranašumą.

^e p-reikšmė pagal tikslųjį Fišerio kriterijų.

Atsaka patyrusių asmenų atsako trukmės mediana DRd grupėje buvo 1,05 mėnesio (intervalas: nuo 0,2 iki 12,1 mėnesio), o Rd grupėje – 1,05 mėnesio (intervalas: nuo 0,3 iki 15,3 mėnesio). Atsako

trukmės mediana DRd grupėje pasiekta nebuvo, o Rd grupėje ji buvo 34,7 mėnesio (95 % PI: 30,8, neįvertinta).

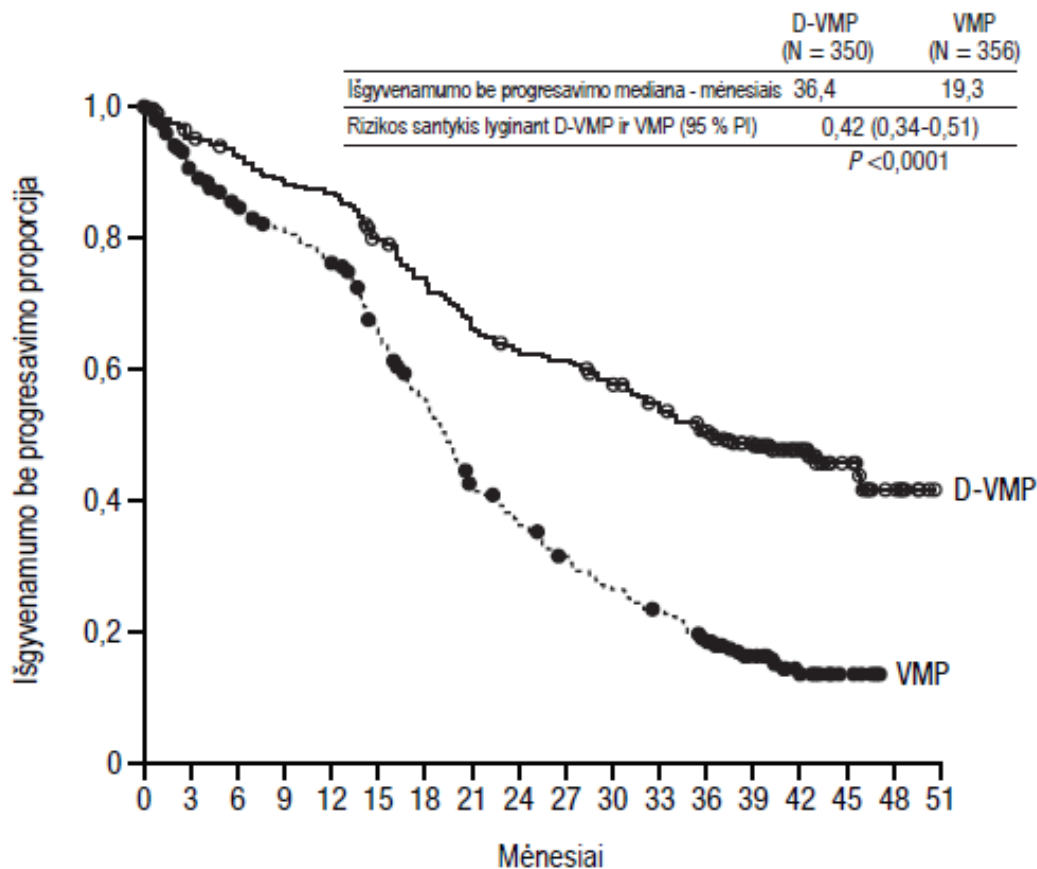
Gydymas derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (VMP) pacientams, kuriems netinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija

Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3007 buvo lyginamas gydymas į veną leidžiamu daratumumabu, skiriant 16 mg/kg, derinant su bortezomibu, melfalanu ir prednizonu (D-VMP) su gydymu VMP pacientams, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma. Bortezomibas buvo vartojamas kaip poodinė injekcija 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto doze pirmojo 6 savaičių ciklo metu du kartus per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę (1 ciklas; 8 dozės), paskui aštuonis 6 savaičių ciklus skiriant kartą per savaitę 1, 2, 4 ir 5 savaitę (2-9 ciklai; 4 dozės ciklo metu). Per burną vartojama melfalano 9 mg/m² ir prednizono 60 mg/m² dozė buvo vartojama 1-4 dienomis devynių 6 savaičių ciklų metu (1-9 ciklai). Gydymas į veną leidžiamu daratumumabu buvo tęsiamas iki ligos progresavimo ar iki netoleruojamų toksinių reiškinių pasireiškimo.

Atsitiktiniu būdu buvo paskirstyti 706 pacientai: 350 paskirta į D-VMP grupę ir 356 į VMP grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios abiejose gydymo grupėse. Amžiaus mediana buvo 71 metai (intervalas: 40–93), 30 % pacientų buvo ≥ 75 metų. Dauguma buvo baltųjų rasės (85 %), moterys (54 %), 25 % nustatytas funkcinis balas pagal *ECOG* skalę buvo 0, 50 % *ECOG* funkcinis balas buvo 1 ir 25 % *ECOG* funkcinis balas buvo 2. IgG/IgA/lengvų grandinių forma pacientams buvo atitinkamai 64 %/22 %/10 % atveju, 19 % buvo I ligos stadija pagal tarptautinę skirstymo stadijomis sistemą (angl. *ISS*), 42 % buvo II stadijos liga pagal *ISS*, 38 % buvo III stadijos liga pagal *ISS* ir 84 % buvo nustatyti standartiniai citogenetiniai rizikos rodikliai. Veiksmingumas buvo vertinamas pagal *IBLP*, remiantis *IMWG* kriterijais, ir bendru išgyvenamumu (BI).

Stebėjimo laiko medianai esant 16,5 mėnesio pirminė tyrimo MMY3007 *IBLP* analizė parodė pagerėjimą D-VMP grupėje lyginant su VMP grupe. D-VMP grupėje *IBLP* mediana nebuvo pasiekta ir buvo 18,1 mėnesio VMP grupėje (SR = 0,5; 95 % PI: 0,38, 0,65; p < 0,0001). Atnaujintos *IBLP* analizės rezultatai stebėjimo laiko medianai esant 40 mėnesių ir toliau rodė D-VMP grupės pacientų *IBLP* pagerėjimą, lyginant su VMP grupe. *IBLP* mediana buvo 36,4 mėnesio D-VMP grupėje ir 19,3 mėnesio VMP grupėje (SR=0,42; 95 % PI: 0,34, 0,51; p < 0,0001), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems D-VMP, rizikos sumažėjimą 58 %.

4 pav.: MMY3007 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė

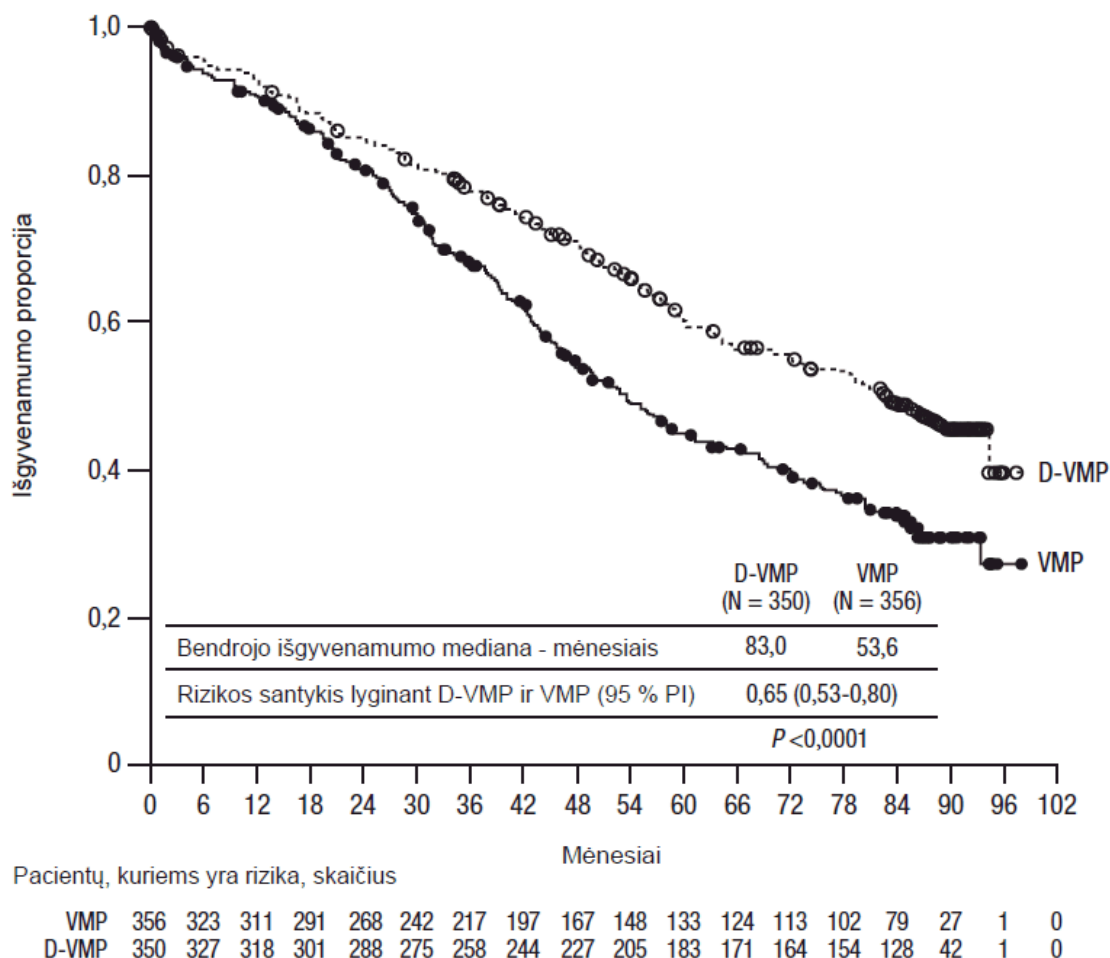


Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Stebėjimo laiko medianai esant 40 mėnesių, D-VMP parodė BI pranašumą, lyginant su VMP grupe (SR=0,60; 95 % PI: 0,46, 0,80; p=0,0003), o tai reiškia mirties pacientams, gydomiems D-VMP, rizikos sumažėjimą 40 %. Stebėjimo laiko medianai esant 87 mėnesiams, BI mediana buvo 83 mėnesiai (95 % PI: 72,5, NA) D-VMP grupėje ir 53,6 mėnesio (95 % PI: 46,3, 60,9) VMP grupėje.

5 pav.: MMY3007 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Papildomi tyrimo MMY3007 veiksmingumo rezultatai pateikiami toliau 12 lentelėje.

12 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3007a veiksmingumo rezultatai

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Bendras atsakas (įVA + VA + LGDA + DA) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-reikšmė ^b	< 0,0001	
Įtikinamas visiškas atsakas (įVA) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Visiškas atsakas (VA) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Dalinis atsakas (DA) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MLL neigiamumo rodiklis (95 % PI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Šansų santykis su 95 % PI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-reikšmė ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumabas-bortezomibas-melfalanas-prednizonas; VMP = bortezomibas-melfalanas-prednizonas; MLL = minimali liekamoji liga; PI = pasikliautinis intervalas.

^a Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Stratifikuotoms lentelėms naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis. Šansų santykis > 1 rodo D-VMP pranašumą.

^e p-reikšmė pagal tikslųjį Fišerio kriterijų.

Tarp pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, laiko iki atsako pasireiškimo mediana buvo 0,79 mėnesio (intervalas: 0,4–15, 5 mėnesio) D-VMP grupėje ir 0,82 mėnesio (intervalas: 0,7–12,6) VMP grupėje.

Atsako trukmės mediana D-VMP grupėje pasiekta nebuvo ir VMP grupėje buvo 21,3 mėnesio (intervalas: 18,4, negalima įvertinti).

Pogrūpio analizė buvo atlikta bent 70 metų pacientams arba tiems 65–69 metų pacientams, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2, arba jaunesniems kaip 65 metų pacientams, sirgusiems reikšminga gretutine liga arba kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Šio pogrūpio veiksmingumo rezultatai atitiko bendros populiacijos rezultatus. Šiame pogrūpyje IBLP mediana D-VMP grupėje pasiekta nebuvo, o VMP grupėje buvo 17,9 mėnesio (SR = 0,56; 95 % PI: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Bendras atsako dažnis buvo 90 % D-VMP grupėje ir 74 % VMP grupėje (LGDA dažnis: 29 % D-VMP grupėje ir 26 % VMP grupėje, VA: 22 % D-VMP grupėje ir 18 % VMP grupėje, įVA: 20 % D-VMP grupėje ir 7 % VMP grupėje). Šio pogrūpio saugumo rezultatai atitiko bendrąją populiaciją. Be to, pogrūpio pacientų, kurių ECOG funkcinis balas buvo 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), saugumo analizė taip pat atitiko bendrosios populiacijos rezultatus.

Gydymas derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (VTd) pacientams, kuriems tinka autologinė kamieninių ląstelių transplantacija (AKLT)

Atvirasis atsitiktinių imčių aktyviu vaistiniu preparatu kontroliuojamas III fazės tyrimas MMY3006 yra dviejų dalių tyrimas. 1-oje dalyje buvo lyginamas pacientų, kuriems naujai buvo diagnozuota daugybinė mieloma ir kuriems tinka AKLT, indukcinis ir konsoliduojantis gydymas vartojant 16 mg/kg į veną leidžiamo daratumumabo derinant su bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (D-VTd) su gydymu bortezomibu, talidomidu ir deksametazonu (VTd). Konsolidavimo fazėje gydymas buvo pradėtas praėjus mažiausiai 30 dienų po AKLT, kai pacientas pakankamai atsigavo ir transplantatas prigijo. 2-joje dalyje tiriamieji, kuriems pasireiškė bent jau dalinis atsakas (DA) iki 100-sios dienos po transplantacijos, buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu arba buvo tik stebimi. Toliau aptariami tik 1-sios dalies rezultatai.

Bortezomibas buvo skiriamas kaip poodinė arba intraveninė injekcija, dozei esant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto, dvi savaites dukart per savaitę (1-ą, 4-ą, 8-ą ir 11-ą dienomis) pakartotinių 28 dienų (4 savaitžių) indukcinio gydymo ciklą (1-4 ciklas) metu ir po AKLT, atliktos po 4-ojo ciklo, dviejų konsolidavimo ciklą (5 ir 6 ciklas) metu.

Talidomidas buvo skiriamas vartoti per burną po 100 mg per parą šešių bortezomibo ciklą metu. Deksametazonas (vartojamas per burną ar leidžiamas į veną) buvo skiriamas po 40 mg 1-ojo ir 2-ojo ciklo 1-ą, 2-ą, 8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą, 22-ą ir 23-ą dieną, bei 3-ojo ir 4-ojo ciklo metu po 40 mg 1-2 dienomis ir po 20 mg kitomis dozavimo dienomis (8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą dieną). 5-ojo ir 6-ojo ciklo metu 1-ą, 2-ą, 8-ą, 9-ą, 15-ą, 16-ą dienomis buvo skiriama po 20 mg deksametazono. Į veną leidžiamo daratumumabo infuzijų dienomis deksametazono dozė buvo leidžiama į veną kaip vaistinis preparatas prieš infuziją. Bortezomibo, talidomido ir deksametazono dozės buvo koreguojamos pagal gamintojo pateikiamą skyrimo informaciją.

Viso buvo randomizuoti 1 085 pacientai: 543 paskirti į D-VTd grupę ir 542 – į VTd grupę. Pradinės abiejų gydymo grupių demografinės ir ligos charakteristikos buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas: 22-65). Visi pacientai buvo ≤ 65 metų: 43 % priklausė amžiaus grupei ≥ 60-65 metų, 41 % buvo amžiaus grupėje ≥ 50-60 metų ir 16 % buvo jaunesni kaip 50 metų. Dauguma buvo vyrai (59 %), 48 % ECOG funkcinis balas buvo 0, 42 % ECOG funkcinis balas buvo 1 ir 10 % ECOG funkcinis balas buvo 2. Keturiasdešimčiai procentų pacientų pagal Tarptautinę stadijų nustatymo sistemą (angl. *International Staging System, ISS*) buvo nustatyta I stadijos, 45 % – II stadijos pagal *ISS*, o 15 % – III stadijos pagal *ISS* liga.

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal įtinkamo visiško atsako (įVA) dažnį 100-ąją dieną po transplantacijos ir IBLP.

13 lentelė: Tyrimo MMY3006 veiksmingumo rezultatai^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P reikšmė^b
Atsako vertinimas 100-ąją dieną po transplantacijos			
Įtikinamas visiškas atsakas (iVA)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
VA ar geriau (iVA+VA)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Labai geras dalinis atsakas ar geriau (iVA+VA+LGDA)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MLL neigiamas rodiklis ^{c,d} n(%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % PI (%)	(59,5 %, 67,8 %)	(39,3 %, 47,8 %)	
Šansų santykis su 95 % PI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
MLL neigiamas rodiklis kartu su VR ar geriau ^c n(%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % PI (%)	(29,7 %, 37,9 %)	(16,6 %, 23,5 %)	
Šansų santykis su 95 % PI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd=daratumumabas-bortezomibas-talidomidas-deksametazonas; VTd=bortezomibas-talidomidas-deksametazonas; MLL=minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI=pasikliautinis intervalas.

^a Remiantis ketinama gydyti populiacija.

^b p-reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

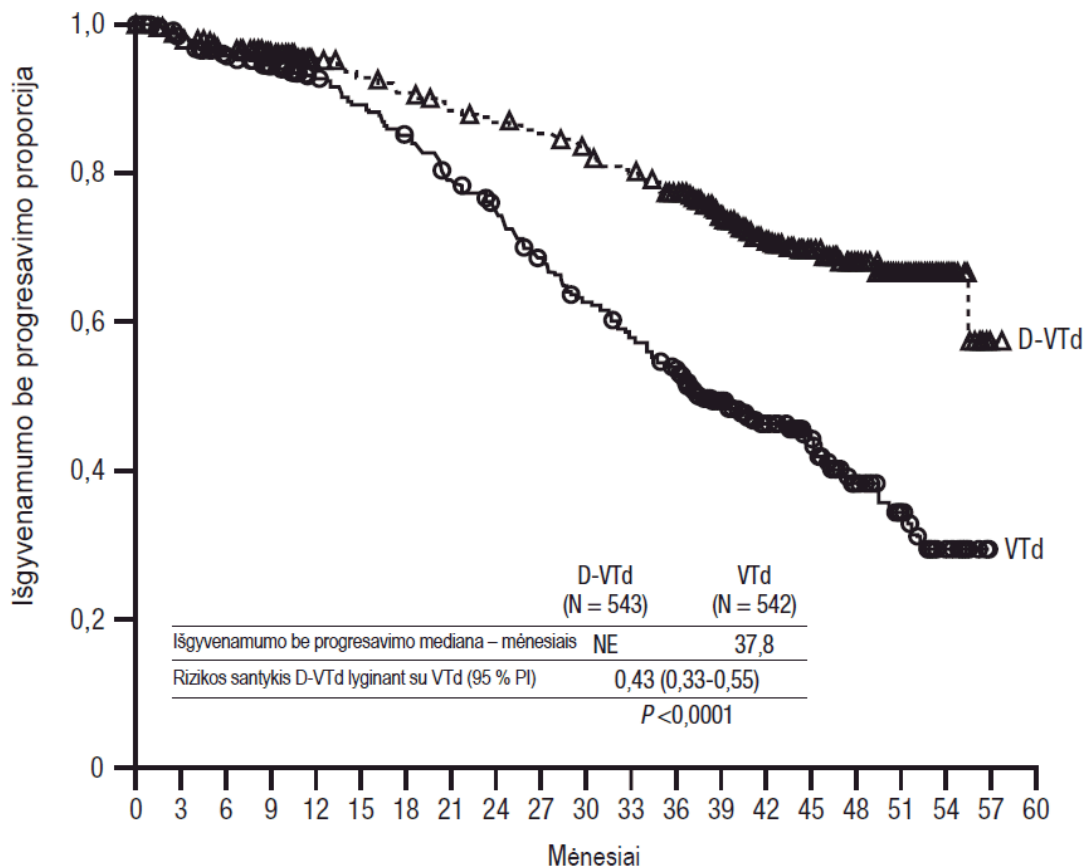
^c Remiantis ribine verte 10^{-5} .

^d Nepaisant atsako pagal IMWG.

^e Stratifikuotoms lentelėms naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio (angl. *Mantel-Haenszel*) įvertis.

Stebėjimo medianai esant 18,8 mėnesio, pirminė IBLP analizė cenzūuojant pacientus, kurie buvo paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu antrosios randomizacijos metu, parodė RS=0,50; 95 % PI: 0,34, 0,75; p=0,0005. Atnaujintos IBLP analizės rezultatai, stebėjimo medianai esant 44,5 mėnesio, cenzūuojant pacientus, kurie buvo paskirti gauti palaikomąjį gydymą daratumumabu antrosios randomizacijos metu, parodė RS=0,43; 95 % PI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. IBLP mediana D-VTd grupėje pasiekta nebuvo, o VTd grupėje buvo 37,8 mėnesio.

6 pav.: MMY3006 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė



Skaičius pacientų, kuriems yra rizika

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

Daugybinės mielomos atkrytis arba atspari daugybinė mieloma

Monoterapija:

Į veną leidžiamo daratumumabo monoterapijos klinikinis veiksmingumas ir saugumas gydant daugybinės mielomos atkrytį ir atsparią daugybinę mielomą patyrusius suaugusius pacientus, prieš tai gydytus proteasomos inhibitoriais ir imunomodulatoriais ir kuriems po paskutinio gydymo liga progresavo, buvo įrodytas dviem atvirais tyrimais.

Remiantis tyrimo MMY2002 duomenimis, 106 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma, vartojo 16 mg/kg į veną leidžiamo daratumumabo iki tol, kol liga pradėjo progresuoti. Pacientų amžiaus mediana buvo 63,5 metų (kitimo sritis nuo 31 iki 84 metų), 11 % pacientų buvo ≥ 75 metų, 49 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 79 % tiriamųjų buvo europidai. Pacientams pirmiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 5. Aštuoniasdešimt procentų (80 %) pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės (AKLT). Pirmiau buvo gydyta bortezomibu (99 %), lenalidomidu (99 %), pomalidomidu (63 %) ir karfilzomibu (50 %). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 97 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas paskutiniosios terapijos metu, 95 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas ir proteasomos inhibitoriui (PI), ir imunomoduliatoriui (IMiD), 77 % pacientų pasireiškė atsparumas alkilintiems vaistiniams preparatams, 63 % pacientų pasireiškė atsparumas pomalidomidui ir 48 % pacientų pasireiškė atsparumas karfilzomibui.

Prieš tyrimą numatytos tarpinės analizės, pagrįstos nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK) įvertinimu, veiksmingumo duomenys pateikti toliau esančioje 14 lentelėje.

14 lentelė: NPK įvertinti MMY2002 tyrimo veiksmingumo duomenys

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Į veną leidžiamas daratumumabas 16 mg/kg N = 106
Bendras atsako dažnis ¹ (BAD: įVA + VA + LGDA + DA) [n (%)]	31 (29,2)
95 % PI (%)	(20,8; 38,9)
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA) [n (%)]	3 (2,8)
Visiškas atsakas (VA) [n]	0
Labai geras dalinis atsakas (LGDA) [n (%)]	10 (9,4)
Dalinis atsakas (DA) [n (%)]	18 (17,0)
Klinikinės naudos dažnis (BAD+MA) [n (%)]	36 (34,0)
Atsako trukmės mediana [mėnesiais (95 % PI)]	7,4 (5,5; NA)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiais (kitimo sritis)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Svarbiausioji veiksmingumo vertinamoji baigtis (pagal Tarptautinės mielomos darbo grupės kriterijų). PI=pasikliautinis intervalas; NA=neįmanoma apskaičiuoti; MA=minimalus atsakas.

Remiantis MMY2002 tyrimo duomenimis, bendras atsako dažnis (BAD) buvo panašus, nepriklausomai nuo ankstesnio mielomos gydymo. Perskaičius išgyvenamumo trukmės medianą per 14,7 mėnesių stebėjimo laikotarpį, BI mediana buvo 17,5 mėnesių (95 % PI: 13,7, neįmanoma apskaičiuoti).

Remiantis GEN501 tyrimo duomenimis, 42 pacientai, kuriems pasireiškė atkrytis ir atspari daugybinė mieloma, vartojo 16 mg/kg į veną leidžiamo daratumumabo iki tol, kol liga pradėjo progresuoti. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (kitimo sritis nuo 44 iki 76 metų), 64 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties ir 76 % tiriamųjų buvo europidai. Pacientams pirmiau taikytų gydymo būdų mediana buvo 4. Septynioliosdešimt keturi procentai (74 %) pacientų pirmiau buvo persodintos autologinės kamieninės ląstelės. Pirmiau buvo gydyta borteozomibu (100 %), lenalidomidu (95 %), pomalidomidu (36 %) ir karfilzomibu (19 %). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 76 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas paskutiniosios terapijos metu, 64 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas ir proteosomos inhibitoriui (PI), ir imunomoduliatoriui (IMiD), 60 % pacientų pasireiškė atsparumas alkilantiems vaistiniams preparatams, 36 % pacientų pasireiškė atsparumas pomalidomidui ir 17 % pacientų pasireiškė atsparumas karfilzomibui.

Prieš tyrimą numatyta tarpinė analizė parodė, kad gydymas 16 mg/kg daratumumabo doze sukėlė 36 % BAD su 5 % VA ir 5 % LGDA. Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana buvo 1 mėnuo (kitimo sritis nuo 0,5 iki 3,2 mėnesio). Atsako trukmės mediana nepasiekta (95 % PI: 5,6 mėnesiai, neįmanoma apskaičiuoti).

Perskaičius išgyvenamumo trukmės medianą per 15,2 mėnesių stebėjimo laikotarpį, BI mediana nebuvo pasiekta (95 % PI: 19,9 mėnesio, neįmanoma apskaičiuoti), nes 74 % tiriamųjų vis dar gyvi.

Gydymas derinant su lenalidomidu:

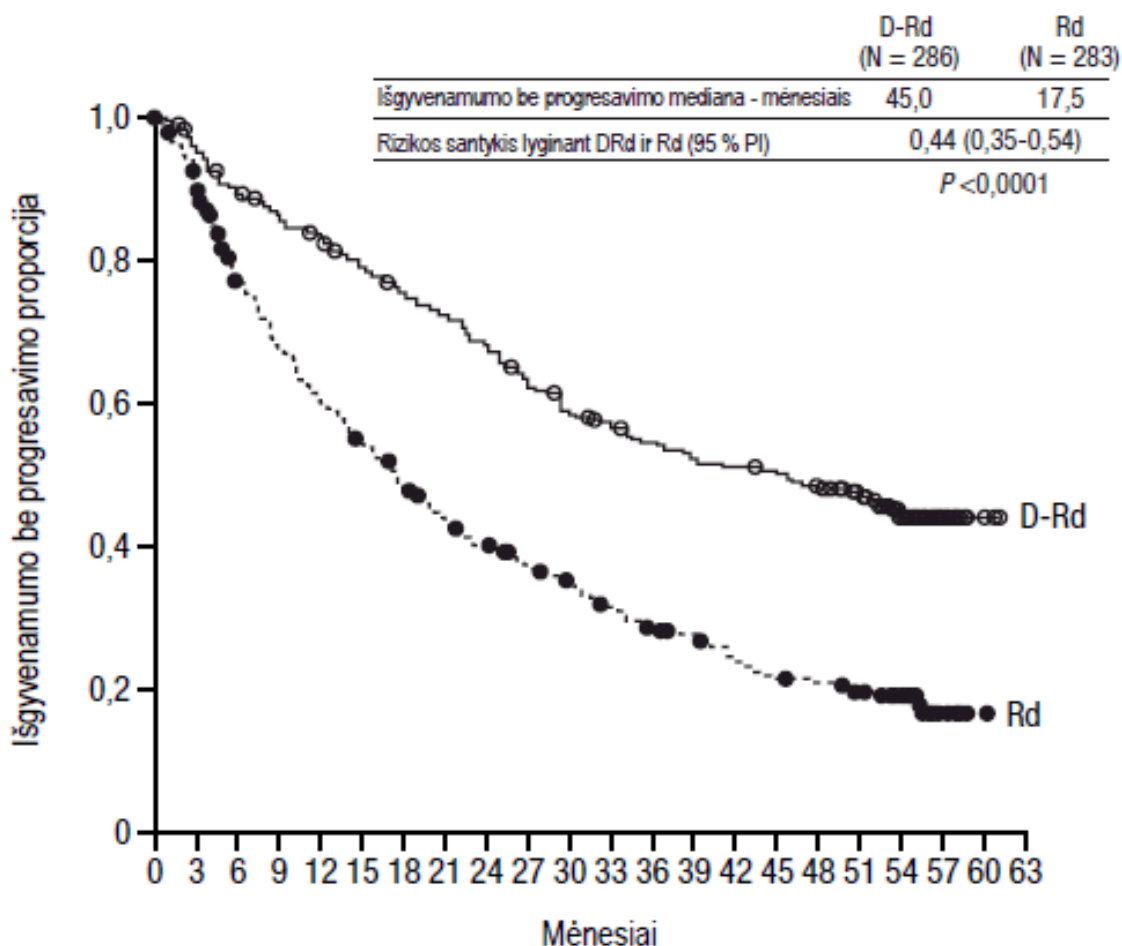
Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3003 palygintas gydymas į veną leidžiamu daratumumabu 16 mg/kg derinant su lenalidomidu ir mažą deksametazono dozę (DRd) su gydymu lenalidomidu ir mažą deksametazono dozę (Rd) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas. Lenalidomidas (vartojant 25 mg per burną kartą per parą 1-21 kartotinio 28 dienų [4 savaitžių] ciklo dienomis) buvo skiriamas su mažą deksametazono doze 40 mg/per savaitę (arba sumažinta 20 mg/per savaitę doze vyresniems, kaip 75 metų pacientams arba kurių KMI < 18,5). Į veną leidžiamo daratumumabo infuzijos dienomis buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė, kaip vaistinis preparatas prieš infuziją, o likusi dozės dalis – kitą dieną po infuzijos. Abiejose grupėse gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba kol nepasireiškė nepageidautinas toksinis poveikis.

Atsitiktiniu būdu iš viso buvo atrinkti 569 pacientai; 286 į DRd grupę ir 283 į Rd grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos į veną leidžiamo daratumumabo ir kontrolinėje grupėje buvo

panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 65 metai (svyravo nuo 34 iki 89 metų) ir 11 % \geq 75 metų. Dauguma pacientų (86 %) anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI), 55 % pacientų anksčiau vartojo imunomodulatorius (IMiD), įskaitant 18 % pacientų, kurie anksčiau vartojo lenalidomidą; ir 44 % pacientų anksčiau vartojo ir proteosomos inhibitorius (PI), ir imunomodulatorius (IMiD). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 27 % pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. Aštuoniolikai procentų (18 %) pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik proteosomos inhibitoriui (PI) ir 21 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas bortezomibui. Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas lenalidomidui, buvo pašalinti iš tyrimo.

Stebėjimo laiko medianai esant 13,5 mėnesio pirminė tyrimo MMY3003 IBLP analizė parodė pagerėjimą DRd grupėje, lyginant su Rd grupe; IBLP mediana nebuvo pasiekta DRd grupėje ir buvo 18,4 mėnesio Rd grupėje (SR = 0,37; 95 % PI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Atnaujintos IBLP analizės rezultatai esant 55 mėnesių stebėjimo laiko medianai ir toliau rodė DRd grupės pacientų IBLP pagerėjimą, lyginant su Rd grupe. IBLP mediana buvo 45,0 mėnesio DRd grupėje ir 17,5 mėnesio Rd grupėje (SR=0,44; 95 % PI: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems DRd, rizikos sumažėjimą 56 % (žr. 7 paveikslėlį).

7 pav.: MMY3003 tyrimo išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplano-Mejerio kreivė

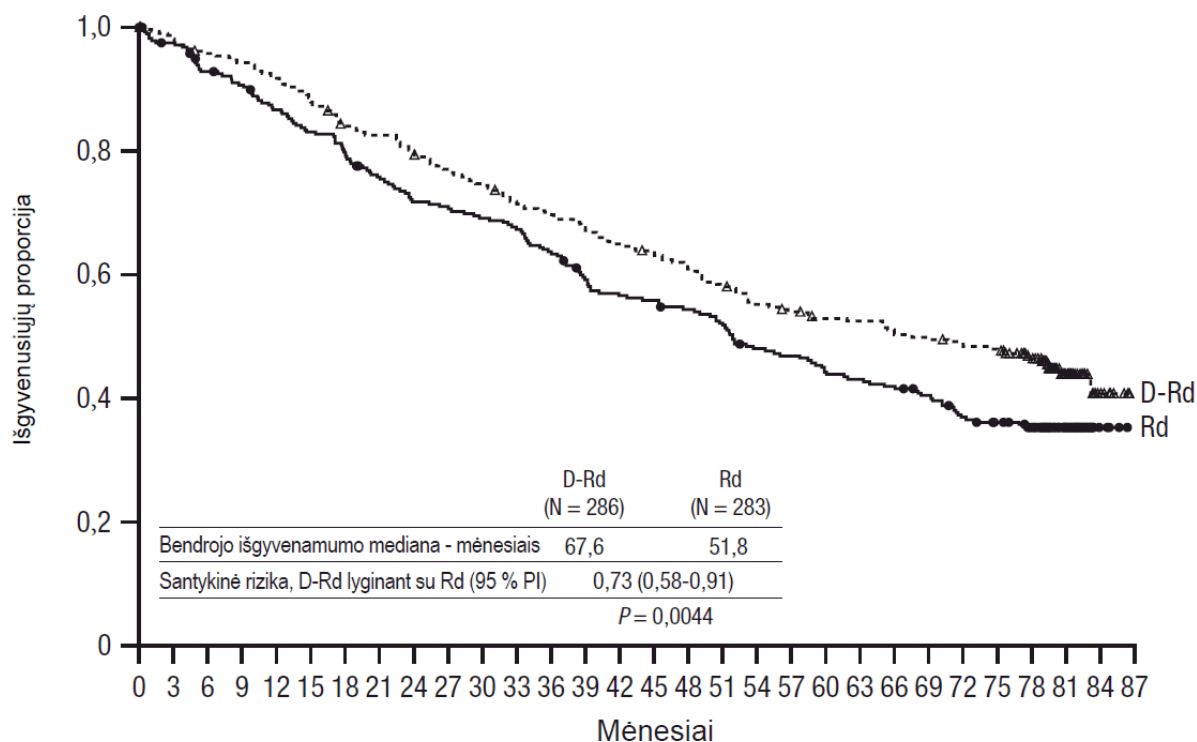


Pacientai, kuriems yra rizika (skaičius)

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

Stebėjimo laiko medianai esant 80 mėnesių, BI pranašumas buvo stebėtas DRd grupėje, lyginant su Rd grupe (SR=0,73; 95 % PI: 0,58, 0,91; $p=0,0044$). BI mediana buvo 67,6 mėnesio DRd grupėje ir 51,8 mėnesio Rd grupėje.

8 pav.: MMY3003 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Papildomi tyrimo MMY3003 veiksmingumo rezultatai yra pateikiami žemiau 15 lentelėje.

15 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3003 veiksmingumo rezultatai

Pacientų, kuriems vertintas atsakas, skaičius	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	51 (18,1)	20 (7,2)
Visiškas atsakas (VA)	70 (24,9)	33 (12,0)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	92 (32,7)	69 (25,0)
Dalinis atsakas (DA)	48 (17,1)	89 (32,2)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiai (95 % PI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Atsako trukmės mediana [mėnesiai (95 % PI)]	NA (NA, NA)	17,4 (17,4, NA)
MLL neigiamas rodiklis (95 % PI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Šansų santykis su 95 % PI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
p reikšmė ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumabas-lenalidomidas-deksametazonas; Rd=lenalidomidas-deksametazonas; MLL=minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI=pasikliautinis intervalas; NA=neapskaičiuojamas.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^b Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis ir ribine verte 10^{-5} .

^c Naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio įvertis. Didesnis kaip 1 šansų santykis yra palankus DRd.

^d p reikšmė apskaičiuota pagal tikslųjį Fišerio (angl. *Fisher's exact*) kriterijų.

Gydymas derinant su bortezomibu

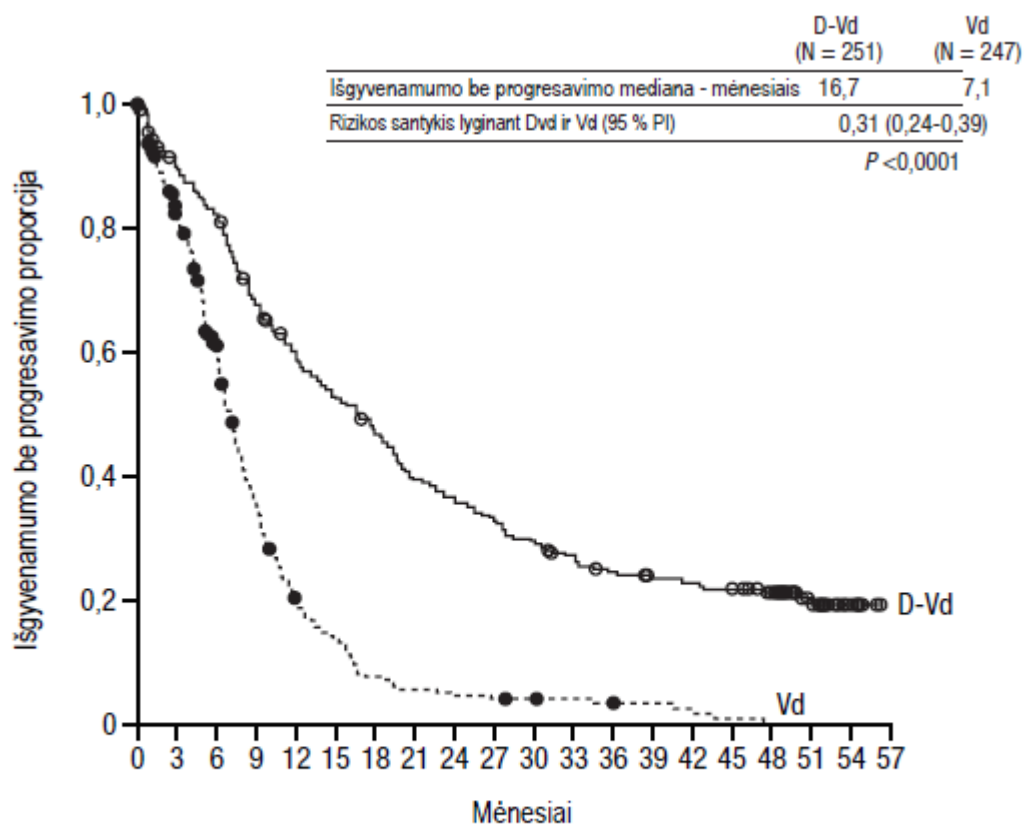
Atvirame atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamame III fazės tyrime MMY3004 palygintas gydymas į veną leidžiamu daratumumabu, skiriant 16 mg/kg, derinant su bortezomibu ir deksametazonu (DVd) su gydymu bortezomibu ir deksametazonu (Vd) pacientams, kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma ir kuriems anksčiau buvo taikytas bent vienas gydymas.

Bortezomibas buvo vartojamas kaip poodinė injekcija arba injekcija į veną, skiriant 1,3 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę du kartus per savaitę dvi savaites (1, 4, 8 ir 11 dienomis) kartotinio 21 dienos (3 savaitė) gydymo ciklo metu, iš viso 8 ciklus. Buvo skiriama per burną 20 mg deksametazono dozė kiekvieno iš 8 bortezomibo ciklų 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ir 12 dieną (80 mg/per savaitę dvi iš trijų bortezomibo ciklo savaitė) arba sumažinta 20 mg/per savaitę dozė vyresniems, kaip 75 metų pacientams, pacientams, kurių KMI < 18,5, kai blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas ar anksčiau netoleravo gydymo steroidais. Į veną leidžiamo daratumumabo infuzijos dienomis, kaip vaistinis preparatas prieš infuziją, buvo skiriama 20 mg deksametazono dozė. Gydymas į veną leidžiamu daratumumabu buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba kol nepasireiškė nepageidautinas toksinis poveikis.

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 498 pacientai; 251 į DVd grupę ir 247 į Vd grupę. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos į veną leidžiamo daratumumabo ir kontrolinėje grupėje buvo panašios. Pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai (svyravo nuo 30 iki 88 metų) ir 12 % ≥ 75 metų. Šešiasdešimt devyni procentai (69 %) pacientų anksčiau vartojo proteosomos inhibitorius (PI) (66 % vartojo bortezomibą) ir 76 % pacientų vartojo imunomodulatorius (IMiD) (42 % vartojo lenalidomidą). Pradedant gydymą šiuo vaistiniu preparatu, 32 % pacientų paskutiniosios terapijos metu buvo pasireiškęs atsparumas. Trisdešimt trims procentams (33 %) pacientų buvo pasireiškęs atsparumas tik imunomodulatoriui (IMiD) ir 28 % pacientų buvo pasireiškęs atsparumas lenalidomidui. Pacientai, kuriems pasireiškė atsparumas bortezomibui, buvo pašalinti iš tyrimo.

Stebėjimo laiko medianai esant 7,4 mėnesio pirminė tyrimo MMY3004 IBLP analizė parodė pagerėjimą DVd grupėje, lyginant su Vd grupe; IBLP mediana nebuvo pasiekta DVd grupėje ir buvo 7,2 mėnesio Vd grupėje (SR [95 % PI]: 0,39 [0,28, 0,53], p reikšmė < 0,0001). Atnaujintos IBLP analizės rezultatai esant 50 mėnesių stebėjimo laiko medianai ir toliau rodė DVd grupės pacientų IBLP pagerėjimą, lyginant su Vd grupe. IBLP mediana buvo 16,7 mėnesio DVd grupėje ir 7,1 mėnesio Vd grupėje (SR [95 % PI]: 0,31 [0,24, 0,39]; p reikšmė < 0,0001), o tai reiškia ligos progresavimo ar mirties pacientams, gydomiems DVd, rizikos sumažėjimą 69 %, lyginant su Vd grupe (žr. 9 paveikslėlį).

9 pav.: MMY3004 tyrimo IBLP Kaplano-Mejerio kreivė

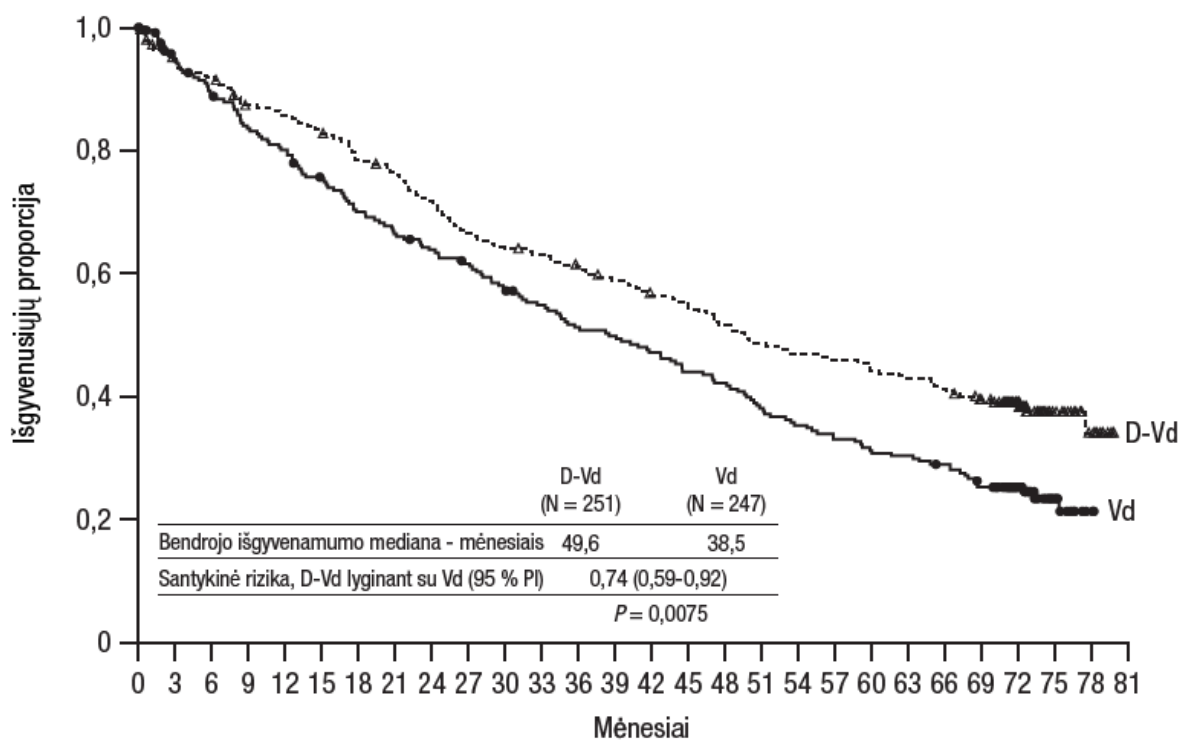


Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

Stebėjimo laiko medianai esant 73 mėnesiams, BI pranašumas buvo stebėtas DVd grupėje, lyginant su Vd grupe (SR=0,74; 95 % PI: 0,59, 0,92; p=0,0075). BI mediana buvo 49,6 mėnesio DVd grupėje ir 38,5 mėnesio Vd grupėje.

10 pav.: MMY3004 tyrimo BI Kaplano-Mejerio kreivė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Papildomi tyrimo MMY3004 veiksmingumo rezultatai yra pateikiami žemiau 16 lentelėje.

16 lentelė: Papildomi tyrimo MMY3004 veiksmingumo rezultatai

Pacientų, kuriems vertintas atsakas, skaičius	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Bendras atsakas (įVA+VA+LGDA+DA) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p reikšmė ^a	< 0,0001	
Įtikinamas visiškasis atsakas (įVA)	11 (4,6)	5 (2,1)
Visiškas atsakas (VA)	35 (14,6)	16 (6,8)
Labai geras dalinis atsakas (LGDA)	96 (40,0)	47 (20,1)
Dalinis atsakas (DA)	57 (23,8)	80 (34,2)
Laikotarpio, po kurio pasireiškė atsakas, mediana [mėnesiai (kitimo sritis)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Atsako trukmės mediana [mėnesiai (95 % PI)]	NA (11,5, NA)	7,9 (6,7, 11,3)
MLL neigiamas rodiklis (95 % PI) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2 % (0,3 %, 3,5 %)
Šansų santykis su 95 % PI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
p reikšmė ^d	0,0001	

DVd=daratumumabas-bortezomibas-deksametazonas; Vd=bortezomibas-deksametazonas; MLL=minimalūs liekamieji ligos požymiai; PI=pasikliautinis intervalas; NA=neapskaičiuojamas.

^a p reikšmė apskaičiuota pagal Kokrano Mantelio ir Hencelio chi kvadrato kriterijų (angl. *Cochran Mantel-Haenszel Chi-Squared test*).

^b Remiantis numatytų gydyti pacientų (angl. *Intent-to-treat*) populiacijos duomenimis ir ribine verte 10^{-5} .

^c Naudojamas bendrojo šansų santykio Mantelio ir Hencelio įvertis. Didėnis kaip 1 šansų santykis yra palankus DVd.

^d p reikšmė apskaičiuota pagal Fišerio tikslųjį (angl. *Fisher's exact*) kriterijų.

Širdies elektrofiziologija

Daratumumabas yra didelis baltymas, todėl tiesioginės sąveikos su jonų kanalais tikimybė yra maža. Daratumumabo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas atviru tyrimu, kuriame dalyvavo 83 pacientai (GEN501 tyrimas), kuriems pasireiškė atkrytis arba atspari daugybinė mieloma po daratumumabo

infuzijų (4 po 24 mg/kg). Linijinė mišri FK ir FD analizė neparodė didelio vidutinio QTcF intervalo pailgėjimo (t. y. didesnio kaip 20 msek.), esant daratumumabo C_{max} .

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti DARZALEX tyrimų su visais vaikų, sergančių daugine mieloma, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma, daratumumabo ekspozicija monoterapijos tyrime po rekomenduojamos po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato 1800 mg dozės pavartojimo (kas savaitę 8 savaites, kas dvi savaites 16 savaitių, vėliau – vieną kartą per mėnesį), palyginti su pagal tą patį planą į veną leidžiamą 16 mg/kg daratumumabo doze, parodė ne blogesnę poveikį, atsižvelgiant į sudėtinę pagrindinę vertinamąją baigtį – didžiausią C_{trough} (3-iojo ciklo pirmą parą prieš dozės suleidimą) $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ (vidutinis rodmuo \pm SN), palyginti su $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ leidžiant daratumumabą į veną, geometrinio vidurkio santykis 107,93 % (90 % PI: 95,74-121,67).

Gydymo deriniu tyrime AMY3001 AL amiloidoze sergantiems pacientams didžiausia C_{trough} (3 ciklo 1-ąją dieną prieš dozės vartojimą) buvo panaši į daugybine mieloma sergančių pacientų ir vidutiniškai \pm SN buvo $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$ po rekomenduojamos 1800 mg DARZALEX vartojimo po oda dozės (kas savaitę 8 savaites, kas dvi savaites 16 savaitių, paskui – kartą per mėnesį).

Didžiausios koncentracijos (C_{max}) po rekomenduojamos po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo 1800 mg dozės suleidimo padidėjo 4,8 karto, o bendroji ekspozicija ($AUC_{0-7 \text{ days}}$) padidėjo 5,4 karto per laikotarpį nuo pirmosios dozės iki paskutiniosios (8-osios) dozės vartojant kas savaitę. Didžiausios mažiausios po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo koncentracijos paprastai buvo stebėtos dozavimo kas savaitę planų pabaigoje ir monoterapijos atveju, ir gydant vaistinių preparatų deriniais.

Pacientams, sergantiems daugybine mieloma, modeliuojam mažiausioji koncentracija po 6 kassavaitinių po oda leidžiamo 1800 mg DARZALEX injekcinio tirpalo dozių gydant vaistinių preparatų deriniais buvo panašios į išmatuotas monoterapijos po oda leidžiamu 1800 mg DARZALEX injekciniu tirpalu atveju.

Daugybine mieloma sergantiems pacientams gydymo deriniu su pomalidomidu ir deksametazonu tyrimo (tyrimas MMY3013) metu, daratumumabo ekspozicija buvo panaši, kaip ir skiriant monoterapiją, kai didžiausia vidutinė C_{trough} (3 ciklo 1-ąją dieną prieš dozės vartojimą) \pm SN buvo $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ po rekomenduojamos 1800 mg DARZALEX injekcinio tirpalo vartojimo po oda dozės (kas savaitę 8 savaites, kas dvi savaites 16 savaitių, paskui – kartą per mėnesį).

Absorbcija ir pasiskirstymas

Vartojant rekomenduojamą 1800 mg dozę pacientams, sergantiems daugybine mieloma, absoliutus po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo biologinis prieinamumas yra 69 %, absorbcijos greitis – $0,012 \text{ valandos}^{-1}$, didžiausios koncentracijos pasiekiamos per 70-72 val. (T_{max}). Vartojant rekomenduojamą 1800 mg dozę pacientams, sergantiems AL amiloidoze, absoliutus biologinis prieinamumas nustatytas nebuvo, absorbcijos greičio konstanta buvo – $0,77 \text{ paros}^{-1}$ (8,31 % CV), o didžiausios koncentracijos pasiekiamos 3-ąją parą.

Daugybine mieloma sergantiems pacientams modelyje numatytas vidutinis pasiskirstymo tūris centrinėje dalyje yra 5,25 l (36,9 % CV), o periferinėje (V_2) – 3,78 l skiriant vien daratumumabą, o modeliuojamas vidutinis pasiskirstymo tūris V_1 buvo 4,36 l (28,0 % CV) ir V_2 buvo 2,80 l daratumumabą skyrus derinant su pomalidomidu ir deksametazonu. AL amiloidoze sergantiems pacientams modelyje numatytas tariamas pasiskirstymo tūris po vartojimo po oda yra 10,8 l

(3,1 % CV). Šie rezultatai rodo, kad daugiausia daratumumabo yra kraujagyslėse, o pasiskirstymas šalia kraujagyslių esančiuose audiniuose yra nedidelis.

Metabolizmas ir eliminacija

Daratumumabui būdinga ir nuo koncentracijos, ir nuo laiko priklausoma farmakokinetika su lygiagrečia tiesine ir netiesine (įsotinamąja) eliminacija – tai būdinga poveikio taikiniui sąlygotam klirensui. Pagal populiacijos FK modelį apskaičiuotas vidutinis daratumumabo klirensas yra 4,96 ml per val. (58,7 % CV) daratumumabą skiriant vieną ir 4,32 ml per val. (43,5 % CV), kai daratumumabas skiriamas derinant su pomalidomidu ir deksametazonu daugybine mieloma sergantiems pacientams. AL amiloidoze sergantiems pacientams tariamas klirensas po pavartojimo po oda yra 210 ml per parą (4,1 % CV). Su tiesine eliminacija susijęs modelio pusinės eliminacijos periodo geometrinis vidurkis yra 20,4 paros (22,4 % CV) skiriant vien daratumumabą ir 19,7 paros (15,3 % CV) daratumumabą skiriant derinant su pomalidomidu ir deksametazonu daugybine mieloma sergantiems pacientams ir 27,5 paros (74,0 % CV) AL amiloidoze sergantiems pacientams. Gydant pagal monoterapijos ir gydymo vaistinių preparatų deriniais planą, pusiausvyros apykaita pasiekama maždaug per 5 mėnesius, vartojant kas 4 savaites rekomenduojamą dozę pagal rekomenduojamą planą (1800 mg; vieną kartą per savaitę 8 savaites, kas 2 savaites 16 savaičių ir vėliau kas 4 savaites).

FK populiacijoje analizė buvo atlikta naudojant monoterapijos po oda leidžiamu DARZALEX injekciniu tirpalu ir gydymo vaistinių preparatų deriniais daugybinės mielomos tyrimų duomenis ir numatytosios FK ekspozicijos duomenų santrauka pateikta 17 lentelėje.

17 lentelė. Daratumumabo ekspozicija po oda leidžiamo DARZALEX preparato (1800 mg) ar į veną leidžiamo daratumumabo (16 mg/kg) pavartojimo skiriant monoterapiją pacientams, sergantiems daugybine mieloma

FK parametrai	Ciklai	Po oda leidžiamas daratumumabas Mediana (5-oji; 95-oji procentilės)	Į veną leidžiamas daratumumabas Mediana (5-oji; 95-oji procentilės)
C_{trough} (µg/ml)	1 ciklas, pirmoji kassavaitinė dozė	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė (3 ciklo 1 para C_{trough})	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	1 ciklas, pirmoji kassavaitinė dozė	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7 \text{ dienos}}$ (µg/ml•para)	1 ciklas, pirmoji kassavaitinė dozė	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

FK populiacijoje analizė buvo atlikta naudojant 211-os AL amiloidoze sergančių pacientų gydymo DARZALEX tirpalo poodinei injekcijai deriniu su kitais vaistiniais preparatais duomenis. Esant rekomenduojamai 1800 mg dozei, lyginant su daugybine mieloma sergančiais pacientais, numatytosios daratumumabo koncentracijos buvo kiek didesnės, tačiau bendrai liko tame pačiame intervale.

18 lentelė. Daratumumabo ekspozicija po DARZALEX skyrimo po oda (1800 mg) AL amiloidoze sergantiems pacientams

FK parametrai	Ciklai	po oda vartojamas daratumumabas Mediana (5-oji; 95-oji procentilės)
C_{trough} (µg/ml)	1 ciklas, 1-oji kassavaitinė dozė	138 (86; 195)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė (3 ciklo 1 para C_{trough})	662 (315; 1037)

C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	1 ciklas, 1-oji kassavaitinė dozė	151 (88; 226)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė	729 (390; 1105)
$AUC_{0-7 \text{ paros}}$ ($\mu\text{g/ml}\cdot\text{para}$)	1 ciklas, 1-oji kassavaitinė dozė	908 (482; 1365)
	2 ciklas, paskutinioji kassavaitinė dozė	4855 (2562; 7522)

Ypatingos populiacijos

Amžius ir lytis

Remiantis populiacijos FK analizėmis, pacientams (33-92 metų), kuriems taikoma monoterapija ar įvairus kombinuotas gydymas, amžius neturėjo statistiškai reikšmingo poveikio daratumumabo FK. Individualaus dozavimo pacientams atsižvelgiant į amžių nereikia.

Lytis statistiškai reikšmingai veikė FK parametrus daugybine mieloma sergantiems pacientams, bet neveikė AL amiloidoze sergančių pacientų parametrų. Buvo pastebėta šiek tiek didesnė ekspozicija moterų organizme nei vyrų, tačiau ekspozicijos skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Individualaus dozavimo pacientams atsižvelgiant į lytį nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Oficialių po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, neatlikta. Buvo atliktos populiacijos FK analizės, atsižvelgiant į prieš tyrimą buvusius inkstų funkcijos duomenis daugybine mieloma sergančių pacientų, gydytų po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato monoterapija ar taikant įvairų kombinuotą gydymą pacientams, sergantiems daugybine mieloma arba AL amiloidoze. Kliniškai reikšmingų daratumumabo ekspozicijos skirtumų tarp pacientų, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, nepastebėta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Oficialių po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato tyrimų su pacientais, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, neatlikta.

Buvo atliktos populiacijos FK analizės pacientams, sergantiems daugybine mieloma, gydomiems po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato monoterapija arba taikant įvairų kombinuotą gydymą pacientams, sergantiems daugybine mieloma ir AL amiloidoze. Nebuvo pastebėta kliniškai svarbaus daratumumabo ekspozicijos skirtumo tarp pacientų, kuriems kepenų funkcija buvo normali ir kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas. Buvo labai nedaug pacientų, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl reikšmingų išvadų apie šias populiacijas daryti negalima.

Rasė

Remiantis populiacijos FK analizėmis pacientų, kurie vartojo po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato monoterapiją arba taikant įvairų kombinuotą gydymą, daratumumabo ekspozicija tarp rasių buvo panaši.

Kūno svoris

Skiriant monoterapijai vienodas po oda leidžiamo DARZALEX vaistinio preparato 1800 mg dozes, buvo pasiekta tinkama ekspozicija visuose pogrupiuose pagal kūno svorį. Daugybine mieloma sergančių pacientų vidutinė C_{trough} 3-iojo ciklo pirmą parą mažiausio kūno svorio pogrupyje (≤ 65 kg) buvo 60 % didesnė, o didžiausio kūno svorio (> 85 kg) pogrupyje – 12 % mažesnė nei daratumumabo vartojimo į veną pogrupyje. Kai kurių pacientų, kurių kūno svoris buvo > 120 kg, organizme ekspozicija buvo mažesnė ir dėl to gali sumažėti veiksmingumas. Vis dėlto, šis pastebėjimas pagrįstas mažo pacientų skaičiaus duomenimis.

Reikšmingų C_{trough} skirtumų dėl kūno svorio tarp AL amiloidoze sergančių pacientų pastebėta nebuvo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologijos duomenys gauti daratumumabo tyrimų su šimpanzėmis ir surogatinių antikūnų prieš CD38 tyrimų su *cynomolgus* beždžionėmis metu. Jokių lėtinio toksiškumo tyrimų neatlikta.

Tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą kancerogeninį daratumumabo poveikį, neatlikta.

Jokių tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti galimą daratumumabo poveikį reprodukcijai ar vystymuisi arba nustatyti galimą poveikį patinėlių ar patelių vislumui, neatlikta.

Kancerogeniškumo, genotoksiškumo ar vaisingumo tyrimų su rekombinantine žmogaus hialuronidaze neatlikta. Poveikio beždžionių, kurioms 39 savaites po oda buvo leidžiama 22000 V/kg dozė per savaitę (12 kartų didesnė nei dozė žmogui), reprodukciniams audiniams ir funkcijoms ar sisteminės hialuronidazės ekspozicijos nebuvo. Kadangi hialuronidazė yra rekombinantinė endogeninės žmogaus hialuronidazės forma, kancerogeninio ar mutageninio poveikio arba poveikio vaisingumui nesitikima.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20)
L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
L-metioninas
Polisorbatas 20
Sorbitolis (E420)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima vartoti su kitomis medžiagomis, išskyrus nurodytas 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Tinkamumo vartoti laikotarpiu vaistinis preparatas nepradurtuose flakonuose gali būti laikomas aplinkos temperatūroje ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) vieną iki 24 val. trukmės laikotarpį. Išėmus vaistinį preparatą iš šaldytuvo, vėl dėti atgal į šaldytuvą negalima (žr. 6.6 skyrių).

Švirkšto paruošimas

Cheminis ir fizinis stabilumas švirkšte išlieka 24 valandas, kai švirkštas yra laikomas šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje), o po to ne ilgiau kaip 12 valandų laikant $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ir įprastai apšviestoje aplinkoje. Mikrobiologiniu požiūriu, nebent atidarymo / praskiedimo metodas neleidžia atsirasti mikrobiologinės taršos rizikai, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu iš karto nevertojamas, atsakomybė už laikymo laiką ir sąlygas tenka vartotojui.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

15 ml tirpalo yra I tipo stiklo flakone su elastomeriniu uždoriu ir aluminio gaubteliu su nuimamu dangteliu. Flakone yra 1800 mg daratumumabo. Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Po oda leidžiamas DARZALEX injekcinis tirpalas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui ir yra paruoštas vartoti.

Po oda leidžiamas DARZALEX injekcinis tirpalas turi būti skaidrus arba balkšvas ir bespalvis arba gelsvas. Negalima vartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra kitų pašalinių dalelių.

Po oda leidžiamas DARZALEX injekcinis tirpalas yra suderinamas su švirkšto dalimis iš polipropileno arba polietileno, iš polipropileno, polietileno ar polivinilchlorido (PVC) pagamintais poodinės injekcijos rinkiniais, iš nerūdijančio plieno pagamintomis skysčių pernešimo ir injekcinėmis adatomis.

Neatidarytas flakonas

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo flakoną išimkite iš šaldytuvo, kuriame jis buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje, ir palaikykite, kad sušiltų iki aplinkos temperatūros (≤ 30 °C). Nepradurtas flakonas gali būti laikomas kambario temperatūroje ir įprastoje šviesoje gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos, ilgiausiai 24 val. Saugoti nuo tiesioginės saulės šviesos. Nekratyti.

Paruoštas švirkštas

Dozavimo švirkštą reikia ruošti kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis. Iš flakono ištrauktą švirkštą DARZALEX tirpalą poodinei injekcijai laikyti iki 24 val. šaldytuve, o po to iki 12 val. 15 °C – 25 °C temperatūroje ir įprastinėje šviesoje (žr. 6.3 skyrių). Jei laikoma šaldytuve, prieš vartojant tirpalui reikia leisti sušilti iki aplinkos temperatūros.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. gegužės 20 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. sausio 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Airija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš įdiegiant DARZALEX (daratumumabas) į kiekvienos valstybės narės (VN) rinką, registruotojas turi susitarti dėl mokomosios medžiagos turinio ir formos, kuria siekiama didinti informuotumą apie svarbią nustatytą riziką „Sąveiką su kraujo tipo (antraeiliais antigenais) nustatymo mėginiais (teigiami netiesioginio Kumbso mėginio duomenys)“ ir pateikti rekomendacijas, kaip būtų galima to išvengti.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje VN, į kurios rinką bus įdiegtas DARZALEX (daratumumabas), visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai, kurie, kaip tikimasi, šį vaistinį preparatą skirs, išduos ir vartos, turėtų galimybę gauti arba jiems būtų pateiktos toliau išvardytos priemonės.

Mokomojoje medžiagoje sveikatos priežiūros specialistams ir kraujo bankams, turi būti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams ir kraujo bankams, kuriame paaiškinta sąveikos su kraujo tipo nustatymo mėginiais rizika ir pateiktos rekomendacijos, kaip sumažinti šią riziką.
- Įspėjamoji paciento kortelė.

Vadove sveikatos priežiūros specialistams ir kraujo bankams turi būti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Prieš pradėdant gydymą daratumumabu, visiems pacientams turi būti atlikti tipavimo mėginiai ir pacientai patikrinti; arba dar galima apsvarstyti ištirti fenotipą.
- Daratumumabo poveikyje nustatomi teigiami netiesioginio Kumbso mėginio duomenys (sąveika su kraujo suderinamumo mėginiais) gali išsilaikyti iki 6 mėnesių po paskutiniosios vaistinio preparato infuzijos, todėl sveikatos priežiūros specialistai turi patarti pacientui saugoti paciento įspėjamąją kortelę iki 6 mėnesių po gydymo pabaigos.
- Daratumumabas prisijungia prie raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) ir gali trukdyti antikūnų prieš antraeilius antigenus aptikimą pacientų serume.
- Sąveikos su paciento ABO ir Rh kraujo grupių nustatymu nebūna.
- Sąveiką galima sumažinti, įskaitant eritrocitų paruošimo ditiotreitolio (DTT) reagentu, kuriuo daratumumabas išstumiamas iš jungties, arba kitais šalyje patvirtintais metodais. Kadangi Kell kraujo grupių sistema taip pat yra jautri DTT poveikiui, Kell neigiami mėginiai po atmetimo turėtų būti pateikti ar patikrinti dėl alogeninių antikūnų, naudojant DTT paveiktus eritrocitus. Arba taip pat galima apgalvotai atlikti genotipavimą.
- Prereikūs skubiai perpilti kraują, atsizvelgiant į vietinio kraujo banko patirtį, galima perpilti kryžmiškai netapačią pagal ABO / tapačią pagal RhD eritrocitų masę.
- Planuojamo kraujo perpylimo atveju sveikatos priežiūros specialistas turi perspėti kraujo perpylimo centrus apie sąveiką su netiesioginiais antiglobulino mėginiais.
- Nuoroda, kad būtina perskaityti preparato charakteristikų santrauką (PCS).
- Nuoroda, kad pacientui būtina duoti įspėjamąją paciento kortelę ir patarti perskaityti pakuotės lapelį (PL).

Įspėjamojoje paciento kortelėje turi būti toliau išvardyti svarbiausi elementai.

- Įspėjamasis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams, kurie bet kuriuo metu gali gydyti pacientą, įskaitant teikiant skubiąją pagalbą, kad pacientas vartoja DARZALEX (daratumumabą), ir kad šis gydymas yra susijęs su svarbia nustatyta sąveikos su kraujo tipo (antraeiliių antigenų) nustatymo mėginiais (teigiamo netiesioginio Kumbso mėginio) rizika, kuri

gali išsilaikyti iki 6 mėnesių po paskutiniosios vaistinio preparato infuzijos ir aiškiu nurodymu, kad pacientas turi saugoti šią kortelę iki 6 mėnesių po gydymo pabaigos.

- DARZALEX (daratumumabą) skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Nuoroda, kad būtina perskaityti pakuotės lapelį (PL).
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): siekiant toliau vertinti po oda leidžiamo daratumumabo veiksmingumą derinant su ciklofosfamidu, bortezomibu ir deksametazonu suaugusių pacientų, kuriems naujai buvo diagnozuota sisteminė lengvųjų grandinių (AL) amiloidozė, gydymui, registruotojas turi pateikti galutinius BI rezultatus, gautus tyrimo AMY3001 metu.	2025 m. 3-as ketvirtis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ PRADINEI PAKUOTEI, SUSIDEDANTI IŠ 11 PAKUOČIŲ (SU MĒLYNUOJU RĒMELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
daratumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbato 20, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

Pradinė pakuotė: 11 flakonų (6 x 5 ml flakonai + 5 x 20 ml flakonai)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ (100 mg/400 mg) 1 FLAKONUI KAIP VIDINĖS PAKUOTĖS DALIS / PRADINĖS PAKUOTĖS DALIS (BE MĒLYNOJO RĒMELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
daratumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 20, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, 100 mg/5 ml

1 flakonas, 400 mg/20 ml

Pradinės pakuotės dalis, negali būti parduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ (100 mg/400 mg) (SU MĖLYNUOJU RĖMELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
daratumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).
Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg daratumumabo koncentrato (20 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 20, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas, 100 mg/5 ml

1 flakonas, 400 mg/20 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
daratumumabum
Praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DARZALEX 1800 mg injekcinis tirpalas
daratumumabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename 15 ml flakone yra 1800 mg daratumumabo koncentrato (120 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 20, sorbitolis (E420), injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti tik po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nekratyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1101/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

DARZALEX 1800 mg injekcinis tirpalas
daratumumabum
Leisti po oda
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

15 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

DARZALEX 20 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui daratumumabas (*daratumumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DARZALEX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DARZALEX
3. Kaip DARZALEX yra skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DARZALEX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DARZALEX ir kam jis vartojamas

Kas yra DARZALEX

DARZALEX tai vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos daratumumabo. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „monokloniniais antikūnais“. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie organizme atpažįsta ir prisijungia prie specifinių taikinių. Daratumumabas buvo sukurtas taip, kad organizme prisijungtų prie specifinių vėžio ląstelių, o tada imuninė sistema šias vėžio ląsteles gali suardyti.

Kam DARZALEX skirtas

DARZALEX skiriamas 18 metų ar vyresniems suaugusiems žmonėms, kuriems nustatyta vėžio rūšis, vadinama „daugybine mieloma“. Tai yra kaulų čiulpų vėžys.

2. Kas žinotina prieš vartojant DARZALEX

DARZALEX vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija daratumumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu paminėta būklė Jums tinka, DARZALEX nevertokite. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DARZALEX.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DARZALEX.

Su infuzija susijusios reakcijos

DARZALEX suleidžiamas infuzijos (lašinės) į veną būdu. Prieš ir po kiekvienos DARZALEX infuzijos Jums skirs vaisto, kuris padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę (žr. 3 skyriuje „Vaistai, skiriami gydymo DARZALEX metu“). Šios reakcijos gali pasireikšti infuzijos metu arba praėjus 3 dienoms po infuzijos.

Kai kuriais atvejais Jums gali pasireikšti sunki alerginė reakcija, pvz., veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti ar niežtinis išbėrimas (dilgėlinė). Kai kurios sunkios alerginės reakcijos ir kitos sunkios su infuzija susijusios reakcijos baigėsi mirtimi.

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu Jums pasireiškė bet kokia su infuzija susijusi reakcija ar susiję simptomai, išvardyti 4 skyriaus pradžioje.

Jeigu Jums pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, Jums gali prireikti kitų vaistų arba infuziją gali tekti sulėtinti arba nutraukti. Kai šios reakcijos išnyksta arba Jums pagerėja, infuziją galima pradėti iš naujo.

Labiau tikėtina, kad šios reakcijos pasireišk pirmosios infuzijos metu. Jeigu Jums anksčiau buvo pasireiškusi su infuzija susijusi reakcija, mažiau tikėtina, kad tai pasikartos. Jūsų gydytojas gali nuspręsti nebeskirti DARZALEX, jeigu Jums pasireiškė sunki infuzinė reakcija.

Sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius

DARZALEX gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis, skaičių ir kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kurios padeda kraujui krešėti, skaičių. Jeigu Jums pasireiškė bet kokių infekcijos simptomų, tokių kaip karščiavimas, arba bet kokių sumažėjusio trombocitų skaičiaus simptomų, tokių kaip mėlynės ar kraujavimas, apie tai pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.

Kraujo perpylimas

Jei Jums reikalingas kraujo perpylimas, pirmiausiai Jums atliks kraujo tyrimą Jūsų kraujo grupę nustatyti. DARZALEX gali paveikti šio kraujo tyrimo rezultatus. Pasakykite tyrimą atliekančiam asmeniui, kas Jūs vartojate DARZALEX.

Hepatitis B

Jeigu Jūs kada nors buvote užsikrėtęs hepatito B infekcija arba esate užsikrėtęs ja dabar, pasakykite savo gydytojui, nes DARZALEX gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą. Jūsų gydytojas Jus patikrins, ar nėra šios infekcijos požymių, prieš pradėdamas gydymą DARZALEX, gydymo metu ir tam tikrą laiką po gydymo. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums sustiprėjo nuovargis arba pagelto oda ar akių baltymai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite DARZALEX vaikams ar paaugliams iki 18 metų, nes nėra žinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir DARZALEX

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu pastojote gydymo šiuo vaistu metu, nedelsdama pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar vaisto nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui.

Kontracepcija

Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo DARZALEX metu ir paskui dar 3 mėnesius po gydymo.

Žindymo laikotarpis

Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui. Tai yra todėl, kad šis vaistas gali patekti į motinos pieną ir nėra žinoma, kaip tai paveiks kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartoję DARZALEX, kuris gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, Jūs galite jaustis pavargę.

DARZALEX sudėtyje yra sorbitolio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jums yra retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), Jums šio vaisto vartoti negalima. Pacientų, kuriems yra IFN, organizmas negali suskaidyti šio vaisto sudėtyje esančios fruktozės ir tai gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį.

Prieš vartojant šio vaisto, turite pasakyti gydytojui, jeigu Jums yra ĮFN.

3. Kaip DARZALEX yra skiriamas

Kiek vaisto reikia vartoti

Jums reikalingą DARZALEX dozę ir gydymo planą nustatys Jūsų gydytojas. DARZALEX dozė priklausys nuo Jūsų kūno svorio.

Įprastinė pradinė DARZALEX dozė yra 16 mg/kg kūno svorio. DARZALEX gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais, vartojamais gydyti daugybinę mielomą.

Kai DARZALEX skiriamas vienas:

- pirmas 8 savaites kartą per savaitę
- tada kas 2 savaites 16 savaitių
- tada kas 4 savaites tol, kol Jūsų būklė nepablogės.

Kai DARZALEX skiriamas su kitais vaistais, Jūsų gydytojas gali pakeisti laiką tarp dozių, taip pat kiek kartų Jums bus skirtas gydymas.

Pirmąją savaitę Jūsų gydytojas DARZALEX dozę gali skirti, ją padalijant ir suvartojant per dvi dienas iš eilės.

Kaip vaistas vartojamas

DARZALEX Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytoja. Jis keletą valandų lašinamas į veną (intraveninė infuzija).

Vaistai skiriami gydymo DARZALEX metu

Jums gali skirti vaistų, kurie mažina pūslelinės atsiradimo galimybę.

Prieš kiekvieną DARZALEX infuziją Jums skirs vaistų, kurie padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę. Tai gali būti:

- vaistai nuo alerginių reakcijų (antihistamininiai);
- vaistai nuo uždegimo (kortikosteroidai);
- vaistai nuo karščiavimo (tokie kaip paracetamolis).

Po kiekvienos DARZALEX infuzijos Jums skirs vaistų (tokių kaip kortikosteroidai), mažinančių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę.

Žmonės su kvėpavimo problemomis

Jeigu Jūs turite kvėpavimo problemų, tokių kaip astma ar lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), Jums skirs inhaliuoti vaisto, kuris padės Jūsų kvėpavimo problemoms:

- vaistų, kurie padeda išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą (bronchų plečiamųjų vaistų);
- vaistų, mažinančių patinimą ir dirginimą plaučiuose (kortikosteroidų).

Ką daryti pavartojus per didelę DARZALEX dozę?

Šį vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytoja. Mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto, perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

Pamiršus pavartoti DARZALEX

Labai svarbu nuvykti į visus paskirtus vizitus ir įsitikinti, kad gydymas veikia. Jei praleidote vizitą, nedelsiant susitarkite dėl kito.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Jeigu Jums infuzijos metu arba praėjus 3 dienoms po infuzijos pasireiškė bet kuris iš šių su infuzija susijusios reakcijos požymių, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Jums gali prireikti kitų vaistų arba infuziją gali tekti sulėtinti arba nutraukti.

Šios reakcijos apima toliau išvardytus simptomus:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šaltkrėtis;
- gerklės skausmas, kosulys;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- niežtinti, tekanti ar užgulta nosis;
- dusulio pojūtis ar kiti kvėpavimo sutrikimai.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- diskomfortas krūtinėje;
- galvos svaigimas arba svaigulys (hipotenzija);
- niežėjimas;
- švokštimas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija, pvz., veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, ar niežtinis išbėrimas (dilgėlinė). Žr. 2 skyrių.
- akies skausmas;
- neryškus matymas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš anksčiau išvardytų su infuzija susijusių reakcijų, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas;
- labai didelis nuovargis;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- nervų pažeidimas, kuris gali sukelti dilgčiojimą, tirpimą ar skausmą;
- aukštas kraujo spaudimas;
- raumenų spazmai;
- rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- silpnumo pojūtis;
- nugaros skausmas;
- šaltkrėtis;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- bronchitas;
- kvėpavimo takų, pavyzdžiui, nosies, sinusų ar gerklės infekcijos;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį kraujyje, skaičius (anemija);
- mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis, skaičius (neutropenija, limfopenija, leukopenija);

- mažas kraujo kūnelių, vadinamų trombocitais, skaičius. Jie padeda kraujui krešėti (trombocitopenija);
- neįprasti pojūčiai odoje (tokie kaip dilgčiojimo ar ropinėjimo pojūtis).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas)
- skysčio susikaupimas plaučiuose, dėl ko Jums atsiras dusulys;
- gripas;
- šlapimo takų infekcija;
- sunki viso kūno infekcija (sepsis);
- dehidratacija;
- apalpinimas;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kurie padeda kovoti su infekcijomis, kiekis kraujyje (hipogamaglobulinemija);
- kasos uždegimas;
- *herpes* tipo viruso infekcija (citomegalo viruso infekcija);
- COVID-19.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kepenų uždegimas (hepatitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DARZALEX

DARZALEX bus laikomas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir ant flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Sveikatos priežiūros specialistas tinkamai išmes visus nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DARZALEX sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra daratumumabas. Viename ml koncentrato yra 20 mg daratumumabo. Kiekviename 5 ml flakone yra 100 mg daratumumabo koncentrato. Kiekviename 20 ml flakone yra 400 mg daratumumabo koncentrato.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 20, sorbitolis (E420) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „DARZALEX sudėtyje yra sorbitolio“).

DARZALEX išvaizda ir kiekis pakuotėje

DARZALEX yra bespalvis arba geltonas koncentratas infuziniam tirpalui.

DARZALEX yra tiekiamas kartoninėse pakuotėse, kuriose yra 1 stiklinis flakonai.

DARZALEX taip pat tiekiamas pradinėje pakuotėje, kurioje yra 11 flakonų: (6 x 5 ml flakonai + 5 x 20 ml flakonai).

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Šis vaistinis preparatas yra tik vienkartiniam vartojimui.

Ruoškite infuzinį tirpalą aseptinėmis sąlygomis, kaip nurodyta toliau:

- Apskaičiuokite reikiamą DARZALEX tirpalo dozę (mg) ir bendrą tūrį (ml) bei kiek DARZALEX flakonų reikės atsižvelgiant į paciento svorį.

- Patikrinkite, kad DARZALEX tirpalas yra bespalvis ar geltonas. Nenaudokite, jei yra matomų dalelių, pakitusi spalva ar yra kokių nors svetimkūnių.
- Naudodami aseptinę techniką ištraukite iš natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo infuzijų maišo / talpyklės tiek tirpalo, koks bus reikalingas DARZALEX tirpalo tūris.
- Ištraukite reikiamą kiekį DARZALEX tirpalo ir praskieskite atitinkamame tūryje pridėję DARZALEX į infuzijų maišą / talpyklę, kurioje yra natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo. Infuzijų maišai / talpyklės turi būti pagamintos iš polivinilchlorido (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) ar poliolefino mišinio (PP+PE). Praskiedimą atlikite tinkamomis aseptinėmis sąlygomis. Bet kokį nesuvaroto likusio flakone vaistinio preparato kiekį išmeskite.
- Švelniai apverskite maišą / talpyklę, kad tirpalas susimaišytų. Nepurtyti.
- Prieš vartojant parenterinius vaistinius preparatus reikia vizualiai patikrinti dėl kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų. Kadangi daratumumas yra baltymas, praskiestame tirpale gali susidaryti labai mažų, permatomų ar baltų baltyminių dalelių. Nevartoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
- Kadangi DARZALEX sudėtyje nėra konservantų, praskiestas tirpalas turi būti suvartotas per 15 valandų (įskaitant infuzijos laiką) kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) ir kambario šviesoje.
- Jei nesuvartojamas iškart, atskiestas tirpalas prieš vartojimą iki 24 valandų gali būti laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C), jį saugant nuo šviesos. Negalima užšaldyti.
- Praskiestą tirpalą reikia suleisti infuzijos į veną būdu, naudojant infuzijų rinkinį su įtaisytu srovės regulatoriumi ir sistemoje esančiu steriliu, nepirogenišku, mažai baltymų prisijungiančiu polietersulfono (PES) filtru (porų dydis 0,22 arba 0,2 mikrometro). Reikia naudoti poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP ar PE vartojimo rinkinius.
- Negalima DARZALEX infuzuoti kartu su kitais vaistiniais preparatais per tą pačią intraveninę sistemą.
- Nelaikykite jokios nesuvarotos infuzinio tirpalo dalies kartotinei infuzijai. Nesuvarotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

DARZALEX 1800 mg injekcinis tirpalas daratumumabas (*daratumumabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DARZALEX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DARZALEX
3. Kaip DARZALEX yra skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DARZALEX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DARZALEX ir kam jis vartojamas

Kas yra DARZALEX

DARZALEX tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos daratumumabo. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „monokloniniais antikūnais“. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, kurie organizme atpažįsta ir prisijungia prie specifinių taikinių. Daratumumabas buvo sukurtas taip, kad organizme prisijungtų prie specifinių nenormalių kraujo ląstelių, o tada imuninė sistema šias ląsteles gali suardyti.

Kam DARZALEX skirtas

DARZALEX skiriamas 18 metų ar vyresniems suaugusiems žmonėms, kuriems nustatyta vėžio rūšis, vadinama „daugybine mieloma“. Tai yra kaulų čiulpų vėžys.

DARZALEX taip pat skiriamas 18 metų ar vyresnių suaugusiųjų, sergančių kraujo sutrikimu, vadinamu AL amiloidoze, gydymui. Esant AL amiloidozei nenormalios kraujo ląstelės gamina per daug pakitusių baltymų, kurie kaupiasi įvairiuose organuose ir neleidžia šiems organams tinkamai veikti.

2. Kas žinotina prieš vartojant DARZALEX

DARZALEX vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija daratumumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu paminėta būklė Jums tinka, DARZALEX nevartokite. Jei nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DARZALEX.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti DARZALEX.

Su infuzija susijusios reakcijos

DARZALEX suleidžiamas atliekant poodinę injekciją, naudojant mažą adatą vaistui suleisti po oda. Prieš ir po kiekvienos injekcijos Jums skirs vaisto, kuris padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę (žr. 3 skyriuje „Vaistai, skiriami gydymo DARZALEX metu“). Šios reakcijos daugiausia gali pasireikšti po pirmosios injekcijos ir daugelis reakcijų pasireiškia injekcijos dieną. Jeigu Jums kartą pasireiškė su injekcija susijusių reakcijų, mažai tikėtina, kad jos pasireikš vėl.

Tačiau uždelstos reakcijos gali pasireikšti po injekcijos suleidimo praėjus 3-4 dienoms. Gydytojas gali nuspręsti neskirti DARZALEX, jeigu po injekcijos Jums pasireiškia stiprios reakcijos.

Kai kuriais atvejais Jums gali pasireikšti sunki alerginė reakcija, pvz., veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti ar niežtinis išbėrimas (dilgėlinė). Žr. 4 skyrių.

Nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojai, jeigu Jums pasireiškė bet kokia su infuzija susijusi reakcija ar susiję simptomai, išvardyti 4 skyriaus pradžioje. Jeigu pasireiškė su infuzija susijusios reakcijos, Jums gali prireikti kitų vaistų simptomams gydyti arba injekcijas gali tekti nutraukti. Kai šios reakcijos išnyksta arba Jums pagerėja, injekciją galima pradėti iš naujo.

Sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius

DARZALEX gali sumažinti baltųjų kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis, skaičių ir kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kurios padeda kraujui krešėti, skaičių. Jeigu Jums pasireiškė bet kokių infekcijos simptomų, tokių kaip karščiavimas, arba bet kokių sumažėjusio trombocitų skaičiaus simptomų, tokių kaip mėlynės ar kraujavimas, apie tai pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui.

Kraujo perpylimas

Jei Jums reikalingas kraujo perpylimas, pirmiausiai Jums atliks kraujo tyrimą Jūsų kraujo grupei nustatyti. DARZALEX gali paveikti šio kraujo tyrimo rezultatus. Pasakykite tyrimą atliekančiam asmeniui, kas Jūs vartojate DARZALEX.

Hepatitis B

Jeigu Jūs kada nors buvote užsikrėtęs hepatito B infekcija arba esate užsikrėtęs ja dabar, pasakykite savo gydytojui, nes DARZALEX gali vėl suaktyvinti hepatito B virusą. Jūsų gydytojas Jus patikrins, ar nėra šios infekcijos požymių, prieš pradėdamas gydymą DARZALEX, gydymo metu ir tam tikrą laiką po gydymo. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums sustiprėjo nuovargis arba pagelto oda ar akių baltymai.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite DARZALEX vaikams ar paaugliams iki 18 metų, nes nėra žinoma, kaip vaistas gali juos paveikti.

Kiti vaistai ir DARZALEX

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jeigu pastojote gydymo šiuo vaistu metu, nedelsdama pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar vaisto nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui.

Kontracepcija

Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo DARZALEX metu ir paskui dar 3 mėnesius po gydymo.

Žindymo laikotarpis

Jūs ir Jūsų gydytojas nuspręsite, ar žindymo nauda yra didesnė už riziką Jūsų kūdikiui. Tai yra todėl, kad šis vaistas gali patekti į motinos pieną ir nėra žinoma, kaip tai paveiks kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartoję DARZALEX, kuris gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, Jūs galite jaustis pavargę.

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 15 ml yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo sudėtyje yra sorbitolio

Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu gydytojas yra sakęs, kad Jūs netoleruojate kokių nors angliavandenių, ar Jums nustatytas retas genetinis sutrikimas įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kurio atveju organizmas negali suskaidyti fruktozės, prieš vartodami šio vaisto, pasakykite gydytojui.

3. Kaip DARZALEX yra skiriamas

Kiek vaisto reikia vartoti

Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo dozė yra 1800 mg.

DARZALEX gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais, vartojamais gydyti daugybę mielomą, arba kartu su kitais vaistais AL amiloidozei gydyti.

DARZALEX dažniausiai skiriamas:

- pirmas 8 savaites kartą per savaitę
- tada kas 2 savaites 16 savaitių
- tada kas 4 savaites tol, kol Jūsų būklė nepablogės.

Kai DARZALEX skiriamas su kitais vaistais, Jūsų gydytojas gali pakeisti laiką tarp dozių, taip pat kiek kartų Jums bus skirtas gydymas.

Kaip vaistas yra skiriamas

DARZALEX Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytojas kaip injekciją po oda (poodinę injekciją), kurios trukmė yra maždaug nuo 3 iki 5 min. Injekcija yra leidžiama į pilvo sritį (pilvą), bet ne į kitas kūno vietas. Negalima leisti į tas pilvo vietas, kur oda paraudusi, yra mėlynių, oda skausminga, sukietėjusi ar yra randų.

Jeigu injekcijos metu jaučiate skausmą, gydytojas arba slaugytojas gali pertraukti injekciją ir likusią injekcijos dozę suleisti kitoje pilvo vietoje.

Vaistai skiriami gydymo DARZALEX metu

Jums gali skirti vaistų, kurie mažina pūslelinės atsiradimo galimybę.

Prieš kiekvieną DARZALEX injekciją Jums skirs vaistų, kurie padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę. Tai gali būti:

- vaistai nuo alerginių reakcijų (antihistamininiai);
- vaistai nuo uždegimo (kortikosteroidai);
- vaistai nuo karščiavimo (tokie kaip paracetamolis).

Po kiekvienos DARZALEX injekcijos Jums skirs vaistų (tokių kaip kortikosteroidai), mažinančių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškimo galimybę.

Žmonės su kvėpavimo problemomis

Jeigu Jūs turite kvėpavimo problemų, tokių kaip astma ar lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), Jums skirs inhaliuoti vaisto, kuris padės Jūsų kvėpavimo problemoms:

- vaistų, kurie padeda išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą (bronchų plečiamųjų vaistų);
- vaistų, mažinančių patinimą ir dirginimą plaučiuose (kortikosteroidų).

Ką daryti pavartojus per didelę DARZALEX dozę?

Šį vaistą Jums suleis Jūsų gydytojas arba slaugytoja. Mažai tikėtina, kad bus suleista per daug vaisto, perdozavimo atveju Jūsų gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis.

Pamiršus pavartoti DARZALEX

Labai svarbu nuvykti į visus paskirtus vizitus ir įsitikinti, kad gydymas veikia. Jei praleidote vizitą, nedelsiant susitarkite dėl kito.

Jeigu turite bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Jeigu Jums praėjus 3–4 dienoms po injekcijos pasireiškė bet kuris iš žemiau išvardytų simptomų, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Jums gali prireikti kitų vaistų arba injekciją gali tekti pertraukti arba nutraukti.

Šios reakcijos apima toliau išvardytus simptomus:

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šaltkrėtis;
- gerklės skausmas, kosulys;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- niežtinti, tekanti ar užgulta nosis;
- dusulio pojūtis ar kiti kvėpavimo sutrikimai.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- diskomfortas krūtinėje;
- galvos svaigimas arba svaigulys (hipotenzija);
- niežėjimas;
- švokštimas.

Reti (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- sunki alerginė reakcija, pvz., veido, lūpų, burnos, liežuvio ar gerklės patinimas, sunkumas ryti ar kvėpuoti, ar niežtinis išbėrimas (dilgėlinė). Žr. 2 skyrių.
- akies skausmas;
- neryškus matymas.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuri iš anksčiau išvardytų su infuzija susijusių reakcijų, nedelsiant pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Reakcijos injekcijos vietoje

DARZALEX injekcinį tirpalą leidžiant po oda injekcijos vietoje arba šalia injekcijos vietos gali pasireikšti (vietinės) odos reakcijos, įskaitant reakcijas injekcijos vietoje. Šios reakcijos yra dažnos (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių). Simptomai injekcijos vietoje gali apimti odos paraudimą, niežėjimą, patinimą, skausmą, kraujosruvą, išbėrimą, kraujavimą.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- karščiavimas;
- labai didelis nuovargis;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- sumažėjęs apetitas;
- sunkumas užmigti;
- galvos skausmas;
- nervų pažeidimas, kuris gali sukelti dilgčiojimą, tirpimą ar skausmą;

- išbėrimas;
- raumenų spazmai;
- sąnarių skausmas;
- rankų, kulkšnių ar pėdų patinimas;
- silpnumo pojūtis;
- nugaros skausmas;
- plaučių infekcija (pneumonija);
- bronchitas;
- kvėpavimo takų, pavyzdžiui, nosies, sinusų ar gerklės infekcijos;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių, kurie perneša deguonį kraujyje, skaičius (anemija);
- mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie padeda kovoti su infekcijomis, skaičius (neutropenija, limfopenija, leukopenija);
- mažas kraujo kūnelių, vadinamų trombocitais, skaičius. Jie padeda kraujui krešėti (trombocitopenija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nereguliarus širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas);
- skysčio susikaupimas plaučiuose, dėl ko Jums atsiras dusulys;
- šlapimo takų infekcija;
- sunki viso kūno infekcija (sepsis);
- dehidratacija;
- didelis cukraus kiekis kraujyje;
- mažas kalcio kiekis kraujyje;
- mažas antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kurie padeda kovoti su infekcijomis, kiekis kraujyje (hipogamaglobulinemija);
- galvos svaigimas;
- apalpimas;
- raumenų skausmas krūtinės srityje;
- gripas;
- šaltkrėtis;
- niežėjimas;
- neįprastas pojūtis odoje (pvz., dilgčiojimo arba ropinėjimo pojūtis);
- kasos uždegimas;
- aukštas kraujospūdis;
- COVID-19.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kepenų uždegimas (hepatitas);
- *herpes* tipo viruso infekcija (citomegalo viruso infekcija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DARZALEX

DARZALEX injekcinis tirpalas poodinei injekcijai bus laikomas ligoninėje arba klinikoje.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Sveikatos priežiūros specialistas tinkamai išmes visus nereikalingus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DARZALEX sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra daratumumabas. Viename ml tirpalo yra 120 mg daratumumabo. Viename 15 ml injekcinio tirpalo flakone yra 1800 mg daratumumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra rekombinantinė žmogaus hialuronidazė (rHuPH20), L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, L-metioninas, polisorbatas 20, sorbitolis (E420) ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriuje „DARZALEX sudėtyje yra natrio ir sorbitolio“).

DARZALEX išvaizda ir kiekis pakuotėje

DARZALEX injekcinis tirpalas poodinėms injekcijoms yra bespalvis arba geltonas.

DARZALEX injekcinis tirpalas poodinėms injekcijoms yra tiekiamas kartoninėse pakuotėse, kuriose yra 1 vienadozis stiklinis flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutiniį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

DARZALEX injekcinį tirpalą poodinei injekcijai turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Siekiant išvengti vaistinio preparato vartojimo klaidų, svarbu patikrinti flakono etiketes, kad įsitikintumėte, jog pacientui bus suleistas tinkamos farmacinės formos (į veną ar po oda vartojamas) vaistinis preparatas ir paskirta dozė. DARZALEX injekcinis tirpalas turi būti leidžiamas tik po oda, vartojant nurodytą dozę. DARZALEX, skirto poodinei injekcijai, negalima leisti į veną.

DARZALEX injekcinis tirpalas poodinei injekcijai yra skirtas vienkartiniam naudojimui ir yra paruoštas vartoti.

- DARZALEX tirpalas poodinei injekcijai yra suderinamas su švirkšto dalimis iš polipropileno arba polietileno, iš polipropileno, polietileno ar polivinilchlorido (PVC) pagamintais poodinės injekcijos rinkiniais, iš nerūdijančio plieno pagamintomis skysčių pernešimo ir injekcinėmis adatomis.
- DARZALEX tirpalas poodinei injekcijai turi būti skaidrus arba balkšvas ir bespalvis arba gelsvas. Negalima vartoti, jeigu yra nepermatomų dalelių, pakitusi spalva arba yra kitų pašalinių dalelių.
- DARZALEX tirpalo poodinei injekcijai flakoną išimkite iš šaldytuvo, kuriame jis buvo laikomas nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje, ir palaikykite, kad sušiltų iki kambario temperatūros (15 °C-30 °C). Nepradurtas flakonas gali būti laikomas kambario temperatūroje ir įprastoje šviesoje gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos, ilgiausiai 24 val. Saugoti nuo tiesioginės saulės šviesos. Nekratyti.
- Dozavimo švirkštą ruoškite kontroliuojamomis ir validuotomis aseptinėmis sąlygomis.
- Siekiant išvengti adatos užsikimšimo, hipoderminę injekcinę adatą arba poodinės infuzijos rinkinį prie švirkšto prijunkite prieš pat injekciją.

Paruošto švirkšto laikymas

- Jei švirkštas, kuriame yra DARZALEX, nenaudojamas nedelsiant, DARZALEX tirpalą reikia laikyti šaldytuve iki 24 val., o po to iki 12 val. 15 °C – 25 °C temperatūroje ir įprastinėje šviesoje. Jei laikoma šaldytuve, prieš vartojant tirpalui reikia leisti sušilti iki aplinkos temperatūros.

Vartojimas

- 15 ml po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo reikia suleisti į pilvo poodinį audinį maždaug 7,5 cm atstumu nuo bambos į dešinę arba kairę, injekcijos trukmė yra maždaug 3-5 min. Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo negalima leisti į kitas kūno vietas, nes nėra duomenų.
- Paskesnių injekcijų vietas reikia keisti.
- Po oda leidžiamo DARZALEX injekcinio tirpalo negalima leisti į vietas, kur oda paraudusi, yra mėlynių, oda skausminga, sukietėjusi ar yra randų.
- Jeigu pacientas jaučia skausmą, reikia sustabdyti injekciją arba sulėtinti jos greitį. Jeigu sulėtinus injekcijos greitį skausmas nesumažėja, likusią dozę galima suleisti kitoje pilvo pusėje pasirinktoje vietoje.
- Gydymo DARZALEX injekciniu tirpalu, leidžiamu po oda, metu kitų vaistinių preparatų, skirtų leisti po oda, negalima leisti į tą pačią vietą, į kurią leidžiamas DARZALEX.
- Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.