

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 5 ml viaal sisaldab 100 mg daratumumabi (*daratumumabum*) (20 mg daratumumabi ühes milliliitris lahuses).

Üks 20 ml viaal sisaldab 400 mg daratumumabi (*daratumumabum*) (20 mg daratumumabi ühes milliliitris lahuses).

Daratumumab, mis on inimese monoklonaalne IgG1κ antikeha CD38 antigeeni vastu, on toodetud imetaja (hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 5 ml infusioonilahuse viaal sisaldab 273,3 mg sorbitooli (E420).

Iga 20 ml infusioonilahuse viaal sisaldab 1093 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on värvitu kuni kollane; pH 5,5 ja osmolaalsus 310...370 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

DARZALEX on näidustatud:

- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine.
- kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.
- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
- monoteraapiana retsidiiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

DARZALEX'i tohib manustada tervishoiutöötaja keskkonnas, kus on käepärast elustamisvahendid.

Enne ja pärast infusiooni peab patsiendile manustama ravimpreparaate, mis aitavad vähendada riski daratumumabi infusioonireaktsioonide (IR) tekkeks. Vt allpool „Soovitavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks“, „Infusioonireaktsioonide ravi“ ja lõik 4.4.

Annustamine

Annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga raviskeem) ja monoterapia korral

DARZALEX'i soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 1.

Tabel 1: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (Rd) (4-nädalase tsükliga annustamisskeem) ja monoterapia korral

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
9. kuni 24. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 8 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Deksametasooni peab manustama annuses 40 mg nädalas (või > 75-aastastele patsientidele vähendatud annuses 20 mg nädalas).

Koos DARZALEX'iga manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (6-nädalase tsükliga skeemid)

DARZALEX'i soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 2.

Tabel 2: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga ([VMP]; 6-nädalase tsükliga annustamisskeem)

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 6. nädal	üks kord nädalas (kokku 6 annust)
7. kuni 54. nädal ^a	iga kolme nädala järel (kokku 16 annust)
alates 55. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 7. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 55. nädalal.

Bortesomiibi manustatakse esimese 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal kaks korda nädalas. Järgneva kaheksa 6-nädalase tsükli ajal manustatakse bortesomiibi iga tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal **üks kord** nädalas. Teave VMP annuse ja annustamisskeemi kohta manustamisel koos DARZALEX'iga vt lõik 5.1.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga skeemid) esmaselt diagnoositud patsientide raviks, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (autologous stem cell transplant, ASCT)

DARZALEX'i soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 3.

Tabel 3: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga ([VTd]; 4-nädalase tsükliga raviskeem)

Ravifaas	Nädalad	Raviskeem
Induktsioon	1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
	9. kuni 16. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)
Ravipaus suure annusega kemoterapia ja ASCT jaoks		
Konsolidatsioon	1. kuni 8. nädal ^b	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)

- ^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.
- ^b Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 1. nädalal ravi taaslustamisel pärast ASCT-d.

Deksametasooni peab manustama annuses 40 mg 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 ning annuses 40 mg 3. kuni 4. tsükli päevadel 1 ja 2 ning annuses 20 mg järgnevatel manustamispäevadel (päevad 8, 9, 15, 16). Deksametasooni annuse 20 mg peab manustama 5. ja 6. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16.

Koos DARZALEX'iga manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (3-nädalase tsüklilise raviskeemi)
DARZALEX'i soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 4.

Tabel 4: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd) (3-nädalase tsüklilise raviskeemi)

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 9. nädal	üks kord nädalas (kokku 9 annust)
10. kuni 24. nädal ^a	iga kolme nädala järel (kokku 5 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 10. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Deksametasooni peab manustama annuses 20 mg bortesomiibi esimese 8 ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 või vähendatud annuses 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele, alakaaluliste (KMI < 18,5), halvasti ravile alluva suhkurtõvega patsientidele või patsientidele, kellel on varasem talumatus steroidravi suhtes.

Koos DARZALEX'iga manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Infusioonikiirused

Lahjendatud DARZALEX'i infusioonilahus tuleb manustada intravenoosselt algkiirusega, mis on näidatud allpool tabelis 5. Infusioonikiiruse järk-järgulist suurendamist võib kaaluda üksnes infusioonireaktsioonide puudumisel.

Et hõlbustada manustamist, võib esimese määratud annuse 16 mg/kg 1. nädalal jagada kahele järjestikusele päevale, st vastavalt 8 mg/kg 1. päeval ja 8 mg/kg 2. päeval (vt tabel 5 allpool).

Tabel 5: Infusioonikiirused DARZALEX'i (16 mg/kg) manustamisel

	Lahjendusmaht	Algne kiirus (esimene tund)	Kiiruse astmeline suurendamine ^a	Maksimaalne kiirus
1. nädala infusioon				
<i>1. võimalus (kogu annuse infundeerimine ühekorraga)</i>				
1. nädal, 1. päev (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml tunnis	50 ml/h võrra iga tunni järel	200 ml tunnis
<i>2. võimalus (annuse infundeerimine osadeks jagatult)</i>				
1. nädal, 1. päev (8 mg/kg)	500 ml	50 ml tunnis	50 ml/h võrra iga tunni järel	200 ml tunnis
1. nädal, 2. päev (8 mg/kg)	500 ml	50 ml tunnis	50 ml/h võrra iga tunni järel	200 ml tunnis
2. nädala infusioon^b (16 mg/kg)	500 ml	50 ml tunnis	50 ml/h võrra iga tunni järel	200 ml tunnis
Järgmised infusioonid^c (alates 3. nädalast, 16 mg/kg)	500 ml	100 ml tunnis	50 ml/h võrra iga tunni järel	200 ml tunnis

-
- ^a Infusioonikiiruse astmelist suurendamist tohib kaaluda üksnes infusioonireaktsioonide puudumisel.
- ^b Lahjendusmahtu 500 ml 16 mg/kg annuse puhul tohib kasutada üksnes tingimusel, et eelmisel nädalal ei esinenud ühtegi infusioonireaktsiooni. Vastasel korral tuleb kasutada lahjendusmahtu 1000 ml.
- ^c Järgnevate infusioonide algkiiruse modifitseerimine (100 ml tunnis) (st alates 3. nädalast) on lubatud üksnes tingimusel, et eelmise infusiooni ajal ei esinenud ühtegi infusioonireaktsiooni. Vastasel korral jätkake kasutamist juhiste järgi, mis on tabelis näidatud 2. nädala infusioonikiiruste puhul.

Infusioonireaktsioonide ravi

Et vähendada riski infusioonireaktsioonide (IR) tekkeks, tuleb enne DARZALEX'i infusiooni manustada infusioonieelseid ravimpreparaate.

Mis tahes astme/raskusega IR tekkimisel katkestage otsekohe DARZALEX'i infusioon ning alustage sümptomaatilist ravi.

IR ravi võib tähendada, et edaspidi tuleb vähendada infusioonikiirust või katkestada ravi DARZALEX'iga nagu on selgitatud allpool (vt lõik 4.4).

- 1./2. aste (kerge kuni mõõdukas): niipea kui reaktsiooni sümptomid on taandunud, tuleb infusiooni jätkata kiirusel, mis ei ole suurem kui pool infusioonikiirusest, mille juures IR avaldus. Kui patsiendil ei teki enam uusi IR sümptomeid, võib infusioonikiirust taas suurendada kliiniliselt sobivate astmete ja intervallidega kuni maksimaalse kiiruseni 200 ml tunnis (tabel 5).
- 3. aste (raske): niipea kui reaktsiooni sümptomid on taandunud, võib kaaluda infusiooni taas alustamist kiirusel, mis ei ole suurem kui pool infusioonikiirusest, mille juures reaktsioon avaldus. Kui patsiendil ei teki enam uusi sümptomeid, võib infusioonikiirust taas suurendada sobivate astmete ja intervallidega (tabel 5). Sama protseduuri tuleb korrata ka juhul, kui patsiendil tekivad uuesti 3. astme sümptomid. Kui 3. või suurema astme infusioonireaktsioon tekib kolmandat korda, tuleb ravi DARZALEX'iga jäädavalt lõpetada.
- 4. aste (eluohulik): ravi DARZALEX'iga tuleb jäädavalt lõpetada.

Vahelejäänud annus

Kui DARZALEX'i plaanipärane annus jääb manustamata, siis tuleb annus manustada nii kiiresti kui võimalik ja annustamisskeemi tuleb vastavalt kohandada, säilitades annustamisintervallid.

Annuste modifitseerimine

DARZALEX'i annuseid ei ole soovitatav vähendada. Hematoloogilise toksilisuse korral (vt lõik 4.4) võib olla vajalik ravi edasi lükkamine, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks. Teavet koos DARZALEX'iga manustatavate ravimpreparaatide kohta lugege vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Soovitatavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks

Infusioonieelsed ravimpreparaadid

Et vähendada riski IR tekkeks, tuleb kõigile patsientidele 1...3 tundi enne igakordset DARZALEX'i infusiooni manustada järgmisi infusioonieelseid ravimpreparaate:

- Kortikosteroid (pika või keskmise toimeajaga)
 - Monoteraapia:
manustada intravenoosselt 100 mg metüülprednisolooni või selle ekvivalenti. Teise infusiooni järgselt võib kortikosteroidi annust vähendada (60 mg metüülprednisolooni suukaudselt või intravenoosselt).
 - Kombinatsioonravi:
manustada 20 mg deksametasooni (või ekvivalenti) enne igakordset DARZALEX'i infusiooni. Kui baasraviskeemi kuuluv spetsiifiline kortikosteroid on deksametasoon, on see deksametasooni raviannus ühtlasi ka DARZALEX'i infusioonipäevade infusioonieelseks ravimpreparaadiks (vt lõik 5.1).
Enne esimest DARZALEX'i infusiooni manustatakse deksametasooni intravenoosselt. Järgnevate infusioonide eelselt võib kaaluda deksametasooni suukaudset manustamist. DARZALEX'i infusiooni päevadel, kui patsient saab infusioonieelse ravimpreparaadina

deksametasooni, ei tohi võtta täiendavat baasravi spetsiifiliste kortikosteroididega (nt prednisoon).

- Antipüreetikumid (suukaudselt 650 kuni 1000 mg paratsetamooli).
- Antihistamiin (suukaudselt või intravenoosselt 25 kuni 50 mg difenhüdramiini või selle ekvivalenti).

Infusioonijärgsed ravimpreparaadid

Et vähendada riski hilist tüüpi IR-de tekkeks, tuleb manustada infusioonijärgseid ravimpreparaate.

- Monoteraapia:
pärast igakordset infusiooni tuleb kahel esimesel infusioonijärgsel päeval (alates infusioonile järgnevast päevast) manustada suukaudset kortikosteroidi (20 mg metüülprednisolooni või ekvivalentne annus keskmise või pika toimeajaga kortikosteroidi vastavalt kohalikele normidele).
- Kombinatsioonravi:
kaaluda suukaudse metüülprednisolooni väikeste annuste (≤ 20 mg) või ekvivalenti manustamist DARZALEX'i infusioonile järgneval päeval. Kui DARZALEX'i infusioonile järgneval päeval manustatakse aga baasravi koosseisus kortikosteroidi (nt deksametasoon, prednisoon), siis ei pruugi täiendavate infusioonijärgsete ravimpreparaatide lisamine olla vajalik (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, tuleb kaaluda täiendavate infusioonijärgsete ravimpreparaatide manustamist, sh lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid ja inhaleeritavad kortikosteroidid. Kui esimese nelja infusiooni järel ei ole patsiendil tugevaid IR esinenud, võib arst oma äranägemisel need infusioonijärgsed inhaleeritavad ravimpreparaadid ära jätta.

Vöötohatise (herpes zoster) viiruse reaktivatsiooni profülaktika

Tuleb kaaluda viirusevastast profülaktilist ravi vöötohatise (*herpes zoster*) reaktivatsiooni ennetamiseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüside alusel ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Populatsiooni FK analüüside alusel ei ole maksakahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

Lapsed

DARZALEX'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

DARZALEX on mõeldud intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse intravenoosse infusioonina pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega. Ravimpreparaadi lahjendamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusioonireaktsioonid

DARZALEX võib põhjustada tõsiseid IR-e, sh anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.8). Need reaktsioonid võivad olla eluohtlikud ja teatatud on surmaga lõppenud juhtudest.

Kõiki patsiente tuleb infusiooni ajal jälgida IR-de suhtes. Kui patsiendil esineb mis tahes astme IR, tuleb infusioonijärgselt jätkata patsiendi jälgimist kuni sümptomite taandumiseni.

Kliinilistes uuringutes on IR-dest teatatud ligikaudu pooltel kõigist patsientidest, kes said ravi DARZALEX'iga.

Enamus IR-dest esines esmakordse infusiooni ajal ning need olid 1. või 2. astme IR-d (vt lõik 4.8). Neljal protsendil kõigist patsientidest esines IR rohkem kui ühe infusiooni ajal. Esines raskeid reaktsioone, sealhulgas bronhospasm, hüpoksia, düspnoe, hüpertensioon, kõriturse, kopsuturse ja silma kõrvaltoimed (sh soonkesta efusioon, äge müoopia ja äge suletudnurga glaukoom). Sümptomiteks olid peamiselt ninakinnisus, köha, kurguärritus, külmavärinad, oksendamine ja iiveldus. Harvem esinenud sümptomiteks olid vilisev hingamine, allergiline riniit, pürektsia, ebamugavustunne rinnus, kihelus, hüpotensioon ja hägune nägemine (vt lõik 4.8).

Et vähendada riski IR tekkeks, peavad patsiendid enne DARZALEX'i infusiooni saama premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroididega. Mis tahes raskusastme IR tekkimisel tuleb DARZALEX'i infusioon otsekohe katkestada ning vastavalt vajadusele tuleb rakendada medikamentooset/toetavat IR ravi. 1., 2. või 3. astme IR puhul tuleb infusiooni taas alustamisel infusioonikiirust vähendada. Anafülaktilise reaktsiooni või eluohtliku 4. astme infusioonireaktsiooni tekkimisel tuleb otsekohe alustada elustamisega. Ravi DARZALEX'iga tuleb peatada kohe ja jäädavalt (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Et vähendada riski hilist tüüpi IR tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast DARZALEX'i infusioone manustada suukaudseid kortikosteroide. Patsientide puhul, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, tuleb lisaks sellele kaaluda täiendavate infusioonijärgsete ravimpreparaatide manustamist (nt inhaleeritavad kortikosteroidid, lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid), et kupeerida hingamisteede komplikatsioone, kui need peaks tekkima. Silmasümptomite tekkimisel tuleb DARZALEX'i infusioon katkestada ja lasta kohe silmaarstil seisundit hinnata, enne kui taas alustatakse DARZALEX'iga (vt lõik 4.2).

Neutropeenia/trombotsütopeenia

DARZALEX võib võimendada baasravi poolt indutseeritud neutropeeniat ja trombotsütopeeniat (vt lõik 4.8).

Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida täisvere analüüse vastavalt baasravide ravimiteabele. Neutropeeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude suhtes. Vajadusel tuleb DARZALEX'i infusiooni edasi lükata, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks. DARZALEX'i annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kaaluge toetavat ravi vereülekannete või kasvufaktoritega.

Infektsioonid

DARZALEX võib põhjustada tõsiseid, eluohtlikke või fataalseid infektsioone (vt lõik 4.8).

Enne ravi ja ravi ajal DARZALEX'iga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning õigesti ravida. Enne ravi, ravi ajal või pärast ravi tuleb ravijuhendi alusel kaaluda profülaktikat antibiootikumidega (vt lõik 4.2).

Daratumumabi mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

Daratumumab seondub CD38-ga, mida leidub vähesel määral punastes verelibledes (RBC). See võib anda kaudsel Coombsi testil positiivse tulemuse. Daratumumabi tõttu võib kaudse Coombsi testi vastus püsida positiivsena kuni 6 kuud pärast daratumumabi viimast infusiooni. Tuleb meeles pidada, et punaste verelibledega seondunud daratumumab võib takistada patsiendi seerumis väikeste antigeenide vastaste antikehade tuvastamist. Patsiendi ABO ja RH veregrupi määramine ei ole häiritud.

Enne daratumumabiga ravi alustamist peavad olema tehtud patsiendi veregrupi määramine ja antikehaskriining. Enne daratumumabiga ravi alustamist võib kaaluda fenotüpiseerimist vastavalt kohalikule tavale. Daratumumab ei mõjuta punaste vereliblede genotüpiseerimist, seda saab teha igal ajahetkel.

Kui patsiendil planeeritakse vereülekannet, tuleb verekeskust teavitada sellest mõjust kaudsele antiglobuliintestile (vt lõik 4.5). Erakorralise transfusiooni vajadusel saab üle kanda sobitamata ABO/RhD-kokkusobivaid erütrotsüüte vastavalt kohaliku vereteenistuse heale tavale.

Mõju täieliku ravivastuse hindamisele

Daratumumab on inimese IgG kappa-tüüpi monoklonaalne antikeha, mida saab tuvastada nii seerumi proteiinide elektroforeesi (*serum protein electrophoresis*, SPE) kui ka immunofiksatsiooni (*immunofixation*, IFE) uuringutega, mida kasutatakse endogeense M-proteiini kliiniliseks jälgimiseks (vt lõik 4.5). See mõju võib häirida täieliku ravivastuse tuvastamist ja haiguse progresseerumise avastamist mõnedel IgG kappa-tüüpi müeloomivalku kandvatel patsientidel.

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

DARZALEX'iga ravi saanud patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruse reaktivatsioonist, mis mõnel juhul lõppes surmaga. Enne ravi alustamist DARZALEX'iga peab kõigil patsientidel olema tehtud HBV sõeluuring.

Patsiente, kelle on tõendatud positiivne HBV seroloogiline vastus, tuleb jälgida HBV reaktivatsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes ravi ajal ja vähemalt kuus kuud pärast ravi lõpetamist DARZALEX'iga. Patsientide ravi juhtimisel lähtuge kehtivast kliinilisest ravijuhendist. Kliinilise näidustuse korral kaaluge konsulteerimist maksahaiguste spetsialistiga.

Patsientidel, kellel areneb ravi ajal DARZALEX'iga HBV reaktivatsioon, tuleb peatada ravi DARZALEX'iga ja rakendada sobivat ravi. DARZALEX'iga ravi taasalustamist patsientidel, kelle HBV reaktivatsioon on piisava kontrolli all, tuleb arutada HBV ravis kogenud arstidega.

Abiained

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Enne selle ravimi manustamist peab igalt patsiendilt võtma hoolika anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna daratumumab on IgG1 κ monoklonaalne antikeha, ei ole intaktse daratumumabi renaalne eritumine ja maksaensüümide poolt vahendatud metabolism tõenäoliselt peamised eliminatsiooniteed. Ravimi ainevahetuses osalevate ensüümide individuaalsed erinevused ei mõjuta seega tõenäoliselt daratumumabi eliminatsiooni. Suure afiinsusega seonduvuse tõttu CD38 unikaalse epitoobiga ei mõjuta daratumumab eeldatavasti ravimite metabolismis osalevate ensüümide tasakaalu.

Kliinilised farmakokineetilised uuringud daratumumabi kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidi, pomalidomiidi, talidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga ei näidanud kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid daratumumabi ja nende väikesemolekuliliste ravimpreparaatide vahel.

Daratumumabi mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

Daratumumab seondub CD38-ga punastel verelibledel, mis häirib sobivusteste, sh antikehaskriiningut ja sobitamist (vt lõik 4.4). Daratumumabi häirivat mõju vähendavate meetmete hulka kuulub RBC reagentidele ditiotreitol (DTT) lisamine, mis lõhub daratumumabi sidemed, või teised kohalikul tasemel valideeritud meetodid. Kell-veregrupisüsteem on samuti tundlik DTT suhtes, seepärast tuleb pärast alloantikehade välistamise või tuvastamise uuringut, milleks kasutati DTT-töödeldud RBC-d, laborist väljastada Kell-negatiivsed vereühikud. Teiste võimalustena võib kaaluda ka fenotüpiseerimist või genotüpiseerimist (vt lõik 4.4).

Mõju seerumi proteiinide elektroforeesi ja immunofiksatsiooni testidele

Seerumi proteiinide elektroforeesi (SPE) ja immunofiksatsiooni (IFE) uuringud, mida kasutatakse haigusega seotud monoklonaalsete immunoglobuliinide (M-proteiini) jälgimiseks, võivad reageerida ka daratumumabile. See võib põhjustada valepositiivseid SPE ja IFE tulemusi IgG kappa-tüüpi müeloomivalku kandvatel patsientidel, mis mõjutab täieliku ravivastuse esmast hindamist rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite alusel. Püsiva väga hea osalise ravivastusega patsientide puhul, kui oletatakse daratumumabi mõju analüüsitulemustele, tuleb kaaluda valideeritud daratumumabi-spetsiifilise IFE uuringu kasutamist, et eristada daratumumabi mis tahes püsivatest endogeensetest M-proteiinidest patsiendi seerumis. See hõlbustab täieliku ravivastuse kindlakstegemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal daratumumabiga ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Daratumumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). DARZALEX'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas daratumumab eritub rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnapiimaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine DARZALEX'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed, mille alusel hinnata daratumumabi võimalikku mõju meeste ja naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

DARZALEX ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Daratumumabiga ravitud patsientidel on aga teatatud väsimusest, millega tuleb arvestada autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed ($\geq 20\%$ -l patsientidest) olid IR-d, väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, pürekia, düspnoe, köha, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, perifeersed tursed, asteenia, perifeerne neuropaatia, ülemiste hingamisteede infektsioon, lihaste ja luustiku valu ning COVID-19. Tõsisemad kõrvaltoimeteks olid sepsis, pneumoonia, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kopsuturse, pürekia, dehüdratsioon, kõhulahtisus, kodade virvendus ja sünnikoop.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 6 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid DARZALEX'iga ravitud patsientidel. Andmed kajastavad DARZALEX'i kasutamist (16 mg/kg) 2066 hulgimüeloomiga patsiendil, kaasa arvatud 1910 patsienti, kellele manustati DARZALEX'i kombinatsioonis baasraviskeemidega, ja 156 patsienti, kes said DARZALEX'i monoterapiana. Lisatud on ka turuletulekujärgsed andmed.

Uuringus MMY3006 oli CD34+ rakusaagis arvuliselt väiksem D-VTd harus võrreldes VTd haruga (mediaan: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) ning mobiliseerimise läbinud patsientidest said pleriksafoori suurem hulk D-VTd rühma patsiente võrreldes VTd haruga (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Siirdamise ja vereloome taastamise määrad olid transplantaadiga patsientidel D-VTd ja VTd harudes sarnased (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%, mõõdetuna taastunud neutrofiilide ($> 0,5 \times 10^9/\text{l}$), leukotsüütide ($> 1,0 \times 10^9/\text{l}$) ja trombotsüütide arvudena ($> 50 \times 10^9/\text{l}$) ilma transfusioonita).

Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6: Kõrvaltoimed hulgimüeloomiga patsientidel, kes said ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus	Esinemus (%)	
			Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a	Väga sage	46	4
	COVID-19 ^{a,d}		23	6
	Pneumoonia ^a		19	11
	Bronhiit ^a		17	2
	Kuseteede infektsioon	Sage	8	1
	Sepsis ^a		4	4
	Tsütomegaloviiruse infektsioon ^a		1	< 1*
	B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon ^b	Aeg-ajalt	-	-
	Neutropeenia ^a	Väga sage	44	39

Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia ^a		31	19
	Aneemia ^a		27	12
	Lümfopeenia ^a		14	11
	Leukopeenia ^a		12	6
Immuunsüsteemi häired	Hüpagammaglobulineemia ^a	Sage	3	< 1 [*]
	Anafülaktiline reaktsioon ^b	Harv	-	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Vähenenud söögiisu	Väga sage	12	1
	Hüpokaleemia ^a		10	3
	Hüperglükeemia	Sage	7	3
	Hüpokaltseemia		6	1
	Dehüdratsioon		3	1 [*]
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage	16	1 [*]
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia	Väga sage	35	4
	Peavalu		12	< 1 [*]
	Paresteesia		11	< 1
	Pearinglus		10	< 1 [*]
	Sünkoop	Sage	2	2 [*]
Südame häired	Kodade virvendus	Sage	4	1
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^a	Väga sage	10	5
	Hüpotensioon ^a	Sage	7	1 [*]
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha ^a	Väga sage	25	< 1 [*]
	Düspnoe ^a		21	3
	Kopsuturse ^a	Sage	1	< 1
Seedetrakti häired	Kõhukinnisus	Väga sage	33	1
	Kõhulahtisus		32	4
	Iiveldus		26	2 [*]
	Oksendamine		16	1 [*]
	Kõhuvalu ^a		16	1
	Pankreatiit ^a	Sage	1	1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Väga sage	13	1 [*]
	Kihelus	Sage	7	< 1 [*]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu ^{a,c}	Väga sage	37	4
	Liigesevalu		14	1
	Lihasspasmid		14	< 1 [*]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Perifeersed tursed ^a	Väga sage	27	1
	Väsimus		26	4
	Pürekia		23	2
	Asteenia		21	2
	Külmavärinad	Sage	9	< 1 [*]
Uuringud	Kehakaalu langus	Sage	9	1 [*]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusioonireaktsioon ^c	Väga sage	40	4

* Mitte 4. astme kõrvaltoime.

^a Tähistab terminite gruppi.

^b Turuletulekujärgne kõrvaltoime.

^c Infusioonireaktsioon hõlmab sümptomeid, mis uurija hinnangul olid infusiooniga seotud, vt allpool.

^d Esinemissagedus põhineb uuringute MMY3003, MMY3006, MMY3008 ja MMY3013 alamrühmal, kus patsientidele manustati vähemalt üks annus uuringuravimit 1. veebruaril 2020 või pärast seda (alates COVID-19 pandeemia algusest), ja kõigil daratumumabiga ravitud patsientidel uuringutes MMY3014, MMY3019 ja SMM3001 (N=1177).

^e Lihaste ja luustiku valu hõlmab seljavalu, küljevalu, kubemevalu, lihaste ja luustiku valu rinnus, lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku jäikust, müalgia, kaelavalu, mittekardiaalset valu rinnus ja valu jäsemetes.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonireaktsioonid (IR-d)

Kliinilistes uuringutes (monoteraapia ja kombinatsioonravid; N= 2066) oli mis tahes astme IR-de esinemissagedus esimese DARZALEX'i infusiooni (16 mg/kg, 1. nädal) järel 37%, 2. nädala infusiooni järel 2% ja järgnevate infusioonide järel kumulatiivselt 6%. Pärast 2. nädala või järgmisi infusioone esines 3./4. astme IR-e vähem kui 1% patsientidest.

Mediaanne aeg reaktsiooni alguseni oli 1,5 tundi (vahemikus 0 kuni 72,8 tundi). Reaktsiooni tõttu infusiooni modifitseerimiste sagedus oli 36%. 16 mg/kg infusioonide mediaansed kestused pärast 1. nädala, 2. nädala ja järgnevaid infusioone olid vastavalt ligikaudu 7 h, 4 h ja 3 h.

Raskete IR-de hulka kuulusid bronhospasm, düspnoe, kõriturse, kopsuturse, silma kõrvaltoimed (sh soonkesta efusioon, äge müopia ja äge suletudnurga glaukoom), hüpoksia ja hüpertensioon. Teiste IR-kõrvaltoimete hulka kuulusid ninakinnisus, köha, külmavärinad, kurguärritus, hägune nägemine, oksendamine ja iiveldus (vt lõik 4.4).

Kui DARZALEX'i annustamine katkestati ASCT-ga seoses (uuring MMY3006) mediaanse kestusega 3,75 (vahemik: 2,4; 6,9) kuuks, oli DARZALEX'iga ravi taaslustamisel infusioonireaktsioonide esinemissagedus esimese ASCT-le järgneva infusiooni ajal 11%. Ravi taaslustamisel kasutatud infusioonikiirus/lahjendusmaht olid samad, mida kasutati viimasel DARZALEX'i infusioonil enne ravi katkestamist ASCT tegemiseks. ASCT järgselt DARZALEX'iga ravi taaslustamisel esinevad infusioonireaktsioonid olid sümptomite ja raskuse (3/4. raskusaste: < 1%) poolest sarnased varasemates uuringutes 2. nädala või järgnevate infusioonide puhul teatatutega.

Uuringus MMY1001 manustati patsientidele, kes said daratumumabi kombinatsioonravi (n=97), daratumumabi esimene 16 mg/kg annus 1. nädalal jagatuna kahele päevale, st vastavalt 8 mg/kg 1. päeval ja 8 mg/kg 2. päeval. Mis tahes astme IR-de esinemissagedus oli 42%; seejuures IR-e esines 1. nädala 1. päeval 36% patsientidest, 1. nädala 2. päeval 4% patsientidest ning järgnevate infusioonide ajal 8% patsientidest. Mediaanne aeg reaktsiooni alguseni oli 1,8 tundi (vahemik: 0,1 kuni 5,4 tundi). Reaktsiooni tõttu infusiooni katkestamiste esinemissagedus oli 30%. Infusioonide mediaanne kestus oli 1. nädala 1. päeval 4,2 h, 1. nädala 2. päeval 4,2 h ja järgmiste infusioonide puhul 3,4 tundi.

Infektsioonid

DARZALEX'i kombinatsioonravi saavatel patsientidel teatati 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest järgnevalt:

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide uuringud: DVd: 21%; Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Esmaselt diagnoositud patsientide uuringud: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Kõigis uuringutes oli kõige sagedamini teatatud raskeks (3. või 4. astme) infektsiooniks pneumoonia. Aktiivse kontrolliga uuringutes esines ravi katkestamist infektsioonide tõttu 1...4% patsientidest. Fataalseteks infektsioonideks olid enamasti pneumoonia ja sepsis.

DARZALEX'i kombinatsioonravi saavatel patsientidel teatati fataalsetest infektsioonidest (5. aste) järgnevalt:

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide uuringud: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Esmaselt diagnoositud patsientide uuringud: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Võti: D=daratumumab; Vd=bortesomiib-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; Pd=pomalidomiid-deksametasoon; VMP=bortesomiib-melfalaan-prednisoon; VTd=bortesomiib-talidomiid-deksametasoon.

Hemolüüs

Esineb teoreetiline hemolüüsi risk. Selle ohusignaali suhtes rakendatakse pidevat jälgimist kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete ohutusandmete hindamisel.

Teised patsientide erirühmad

III faasi uuringus MMY3007 võrreldi D-VMP ravi ja VMP ravi esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine. Ohutusanalüüs alarühma patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 2 (D-VMP: n= 89, VMP: n= 84), oli kooskõlas üldise populatsiooniga (vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid

Kokku 2459 patsiendist, kes said DARZALEX'i soovitatavas annuses, olid 38% vanuses 65 kuni 75 aastat ning 15% olid 75-aastased või vanemad. Vanuse põhjal üldiseid erinevusi efektiivsuses ei täheldatud. Võrreldes nooremate patsientidega oli vanematel patsientidel tõsiste kõrvaltoimete esinemus suurem. Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide seas (n=1213) olid kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed pneumoonia ja sepsis, mis esinesid sagedamini eakatel (≥ 65 -aastastel). Autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks mittesobivate esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide (n= 710) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 75 -aastastel).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes üleannustamisi ei esinenud. Kliinilistes uuringutes manustati intravenoosselt kuni 24 mg/kg annuseid.

Ravi

Daratumumabi üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja otsekohe rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FC01.

Toimemehhanism

Daratumumab on inimese IgG1 κ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub CD38 proteiiniga. Seda valku ekspresseeritakse suurtes kogustes hulgimüeloomi kasvajakarakkude pinnal, kuid erineval määral toodavad seda valku ka teist tüüpi rakud ja koed. CD38 proteiinil on mitmeid funktsioone, näiteks retseptorite poolt vahendatud adhesioon, signaliseeriv ja ensümaatiline aktiivsus.

On tõestatud, et daratumumab inhibeerib võimsalt CD38-t ekspresseerivate kasvajakarakkude kasvu *in vivo*. *In vitro* uuringute alusel käivitab daratumumab mitmeid efektorfunktsioone, mille tulemusena immuunsüsteem tapab kasvajakaraku. Need uuringud näitavad, et CD38-t ekspresseerivate pahaloomuliste kasvajakarake korral indutseerib daratumumab kasvajakarakkude lüüsumist komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise

fagotsütoosi mehhanismide kaudu. Daratumumabi poolt vahendatud rakkude lüüsimisel vähenevad müeloidset päritolu supressor-rakkude (CD38+MDSCs), reguleerivate T-rakkude (CD38+T_{regs}) ja B-rakkude (CD38+B_{regs}) hulgad. On teada, et sõltuvalt arenguastmest ja aktiivsustasemest ekspresseerivad CD38-t ka T-rakud (CD3+, CD4+ ja CD8+). Ravi ajal daratumumabiga täheldati perifeerses täisveres ja luuüdis märkimisväärset suurenemist CD4+ ja CD8+ T-rakkude absoluutarvudes ja protsentuaalses osakaalus lümfotsüütidest. T-raku retseptori DNA järjestamisel leidis lisaks kinnitust, et ravi ajal daratumumabiga suurenes T-raku klonaalsus. See viitab immunomoduleerivale toimele, mis aitab saavutada kliinilist ravivastust.

Daratumumab indutseeris *in vitro* apoptoosi pärast Fc-vahendatud ristsidestamist. Lisaks sellele moduleeris daratumumab CD38 ensümaatiliselt aktiivsust, inhibeerides ensüüm tsüklaasi aktiivsust ja stimuleerides hüdrolaasi aktiivsust. Nende *in vitro* toimete olulisus kliinilisel kasutamisel ning nende mõju kasvaja kasvamisele ei ole päris selge.

Farmakodünaamilised toimed

Loomulikud tapjarakud (natural killer, NK) ja T-rakkude hulk

On teada, et NK rakud ekspresseerivad suurtes kogustes CD38 ning on vastuvõtlikud daratumumabi poolt vahendatud rakkude lüüsimisele. Ravi ajal daratumumabiga täheldati perifeerses täisveres ja luuüdis kõigi NK rakkude (CD16+CD56+) ning aktiveeritud (CD16+CD56^{dim}) NK rakkude absoluutarvude ja protsentuaalse osakaalu vähenemist. Ravieelne NK rakkude hulk ei omanud siiski ilmset seost kliinilise ravivastusega.

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes intravenoosse daratumumabiga ravitud patsientidel tekkisid vähem kui 1% patsientidest ravitekked daratumumabi-vastased antikehad.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom

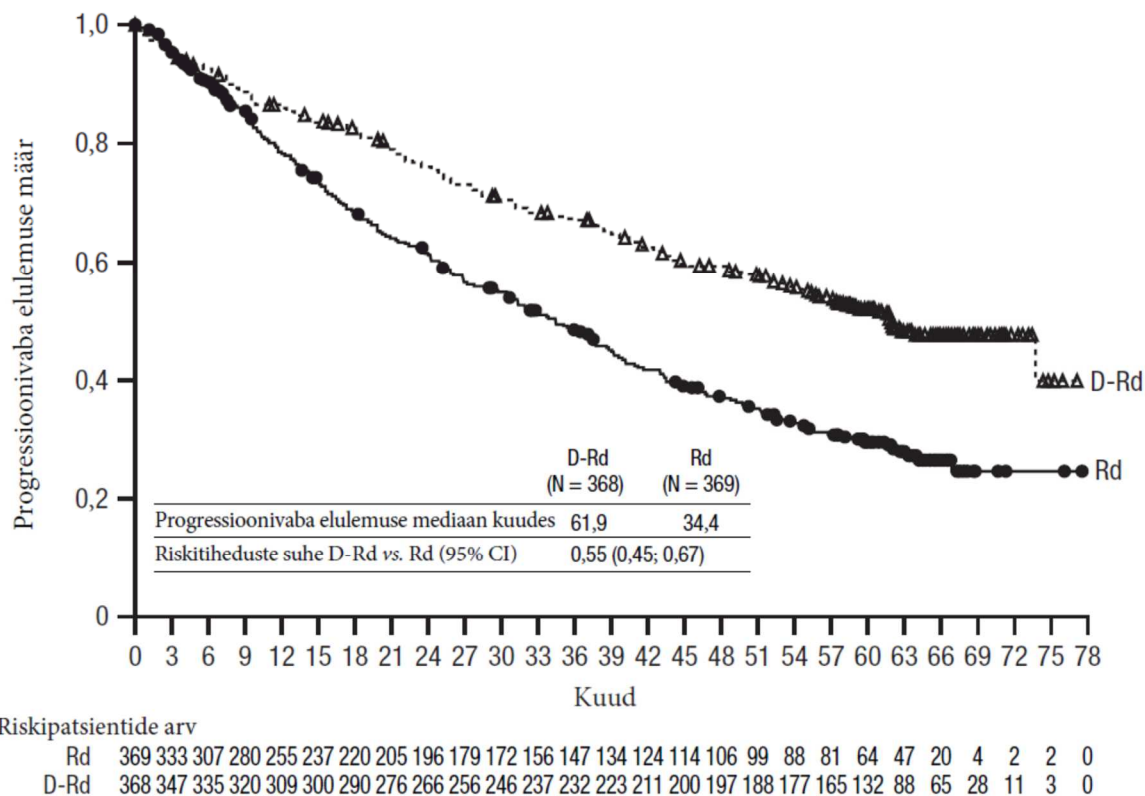
Kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kellele ei sobi autoloogse tüvirakkude siirdamine

Uuringus MMY3008, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ja ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel. Lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste (4 nädalat) tsükli päeval 1...21) manustati koos väikeses annuses suukaudse või intravenoosse deksametasooniga 40 mg nädalas (või vähendatud annus 20 mg nädalas patsientidele, kes oli > 75-aastased või kelle kehamassiindeks [KMI] oli < 18,5). DARZALEX'i infusiooni päeval manustati deksametasooni annus infusiooniseelse ravimpreparaadina. Lenalidomiidi ja deksametasooni annuste kohandamisel lähtuti tootjapoolsest teabest ravimi määramiseks. Ravi jätkati mõlemas harus kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 737 patsienti: 368 DRd harusse ja 369 Rd harusse. Algtaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 73 (vahemik 45...90) aastat, kusjuures 44% patsientidest olid ≥ 75-aastased. Enamus patsiente olid valgenahalised (92%), meessoost (52%), 34%-l oli Ida Onkoloogia Koostöögrupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor 0, 49,5%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1 ja 17%-l oli ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2. Kahekümne seitsmel protsendil oli rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi I staadiumi, 43%-l ISS II staadiumi ja 29%-l ISS III staadiumi haigus. Efektiivsust hinnati progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) järgi vastavalt rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumitele ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) järgi.

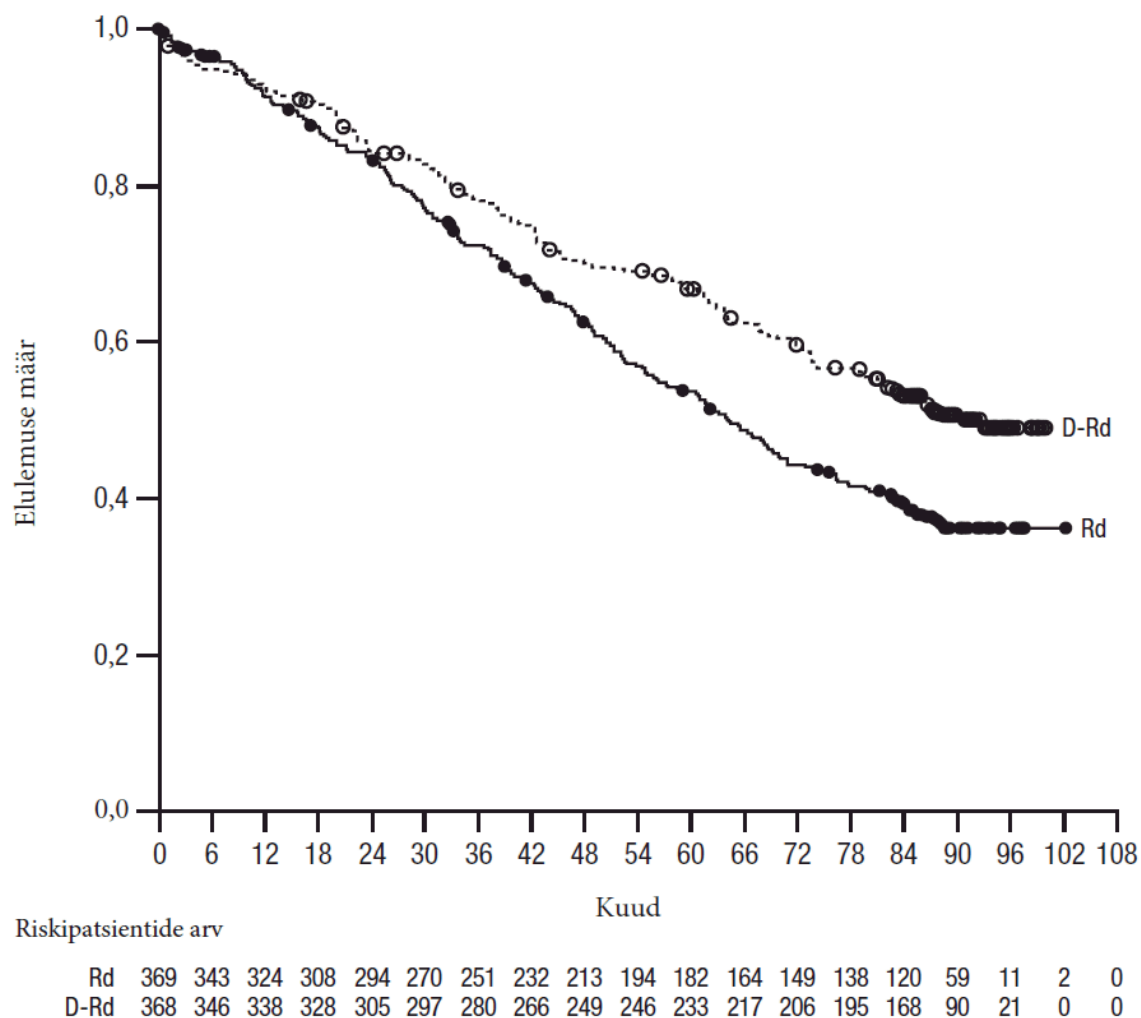
Uuringu MMY3008, jälgimisperioodi mediaaniga 28 kuud, põhianalüüsis näidati paranemist DRd harus võrreldes Rd haruga; PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 31,9 kuud Rd harus (riskitiheduste suhe, *hazard ratio* [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski 44%-list vähenemist DRd ravi saanud patsientidel. Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisperioodi mediaaniga 64 kuud näitasid jätkuvalt PFS paranemist DRd haru patsientidel võrreldes Rd haruga. PFS mediaan oli DRd harus 61,9 kuud ja Rd harus 34,4 kuud (HR=0,55; 95% CI: 0,45; 0,67).

Joonis 1: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3008



Jälgimisperioodi mediaaniga 56 kuud näidati OS paremust DRd harus võrreldes Rd haruga (HR= 0,68; 95% CI: 0,53; 0,86; $p= 0,0013$). Uuendatud OS analüüsi tulemused pärast mediaani 89 kuud näitasid jätkuvalt OS paranemist DRd haru patsientidel võrreldes Rd haruga. OS mediaan oli 90,3 kuud DRd harus ja 64,1 kuud Rd harus (HR= 0,67; 95% CI: 0,55; 0,82).

Joonis 2: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3008



Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008 on esitatud alljärgnevas tabelis 7.

Tabel 7: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008^a

	DRd (n= 368)	Rd (n= 369)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (<i>stringent complete response</i> , sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Täielik ravivastus (<i>complete response</i> , CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Väga hea osaline ravivastus (<i>very good partial response</i> , VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Osaline ravivastus (<i>partial response</i> , PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR või parem (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
VGPR või parem (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
MRD negatiivsete määr ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Šansside suhe ja 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-väärtus ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus (*minimal residual disease*); CI=usaldusintervall (*confidence interval*).

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^c Põhineb lävendil 10^{-5} .

^d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut šansside suhtele stratifitseerimata tabelites. Šansside suhe > 1 näitab DRd paremust.

^e p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

Ravile allunud oli mediaanne aeg ravivastuseni 1,05 kuud (vahemik: 0,2 kuni 12,1 kuud) DRd rühmas ja 1,05 kuud (vahemik: 0,3 kuni 15,3 kuud) Rd rühmas. Ravivastuse mediaanset kestust ei saavutatud DRd rühmas ja see oli 34,7 kuud (95% CI: 30,8; määramatu) Rd rühmas.

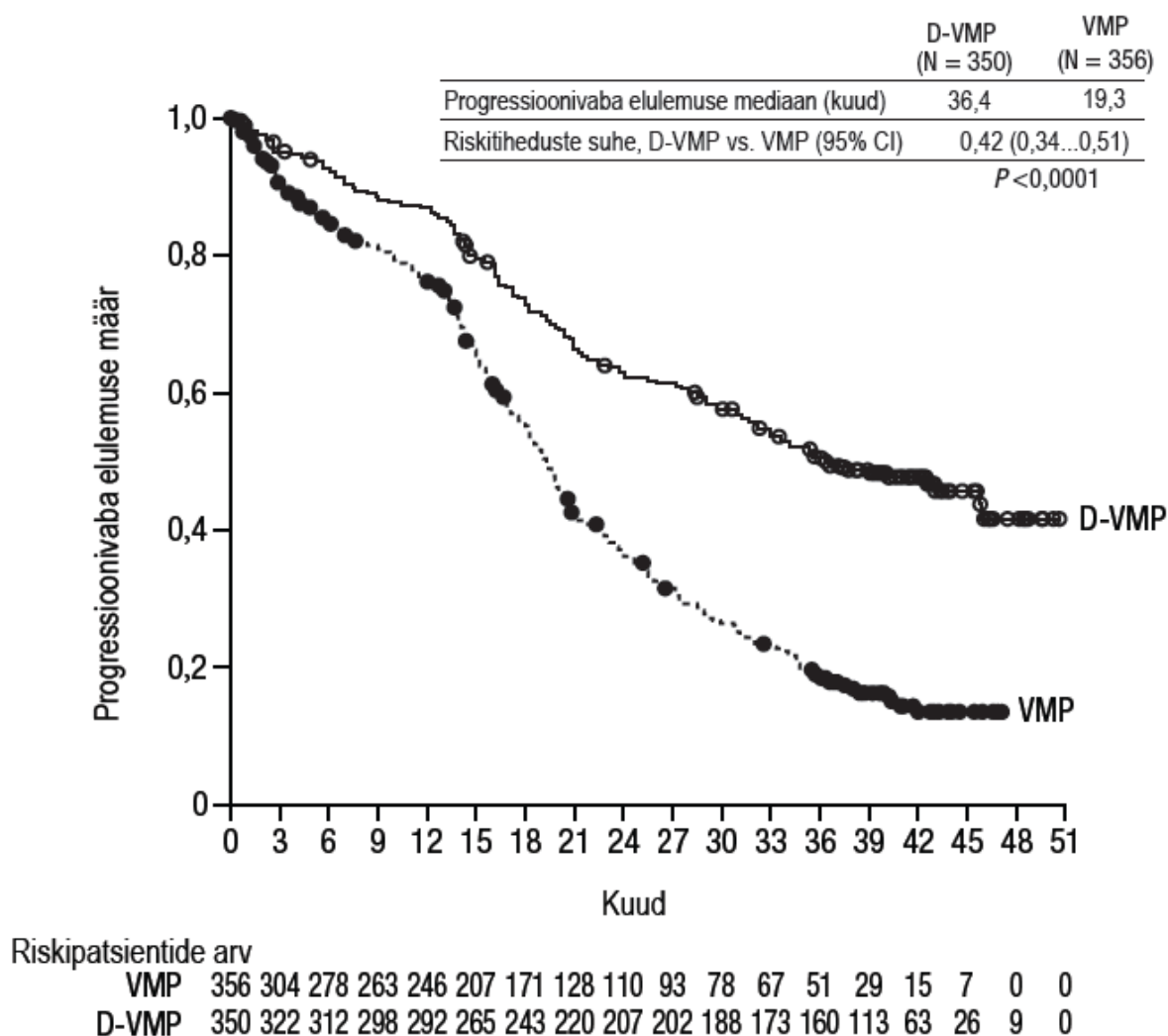
Kombinatsioonravi bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (VMP) patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine

Uuringus MMY3007, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP) ja VMP-ravi esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel. Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas esimese 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (1. tsükkel; 8 annust) ning seejärel üks kord nädalas veel kaheksa 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (2. kuni 9. tsükkel; 4 annust tsükli kohta). Melfalaani annuses 9 mg/m² ja prednisooni annuses 60 mg/m² manustati suukaudselt üheksa 6-nädalase tsükli 1. kuni 4. päeval (1. kuni 9. tsükkel). DARZALEX'iga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 706 patsienti: 350 D-VMP harusse ja 356 VMP harusse. Algtaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 71 (vahemik 40...93) aastat, kusjuures 30% patsientidest olid ≥ 75-aastased. Enamus patsiente olid valgenahalised (85%), naissoost (54%), 25%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0, 50%-l oli ECOG skoor 1 ja 25%-l oli ECOG skoor 2. Patsientidel oli IgG/IgA/kerge ahelaga müeloom 64%/22%/10% juhtudest, 19%-l oli ISS I staadiumi, 42%-l ISS II staadiumi, 38%-l ISS III staadiumi haigus ning 84%-l oli tsütogeneetiline standardrisk. Efektiivsust hinnati PFS järgi vastavalt IMWG kriteeriumitele ja üldisele elulemusele (OS).

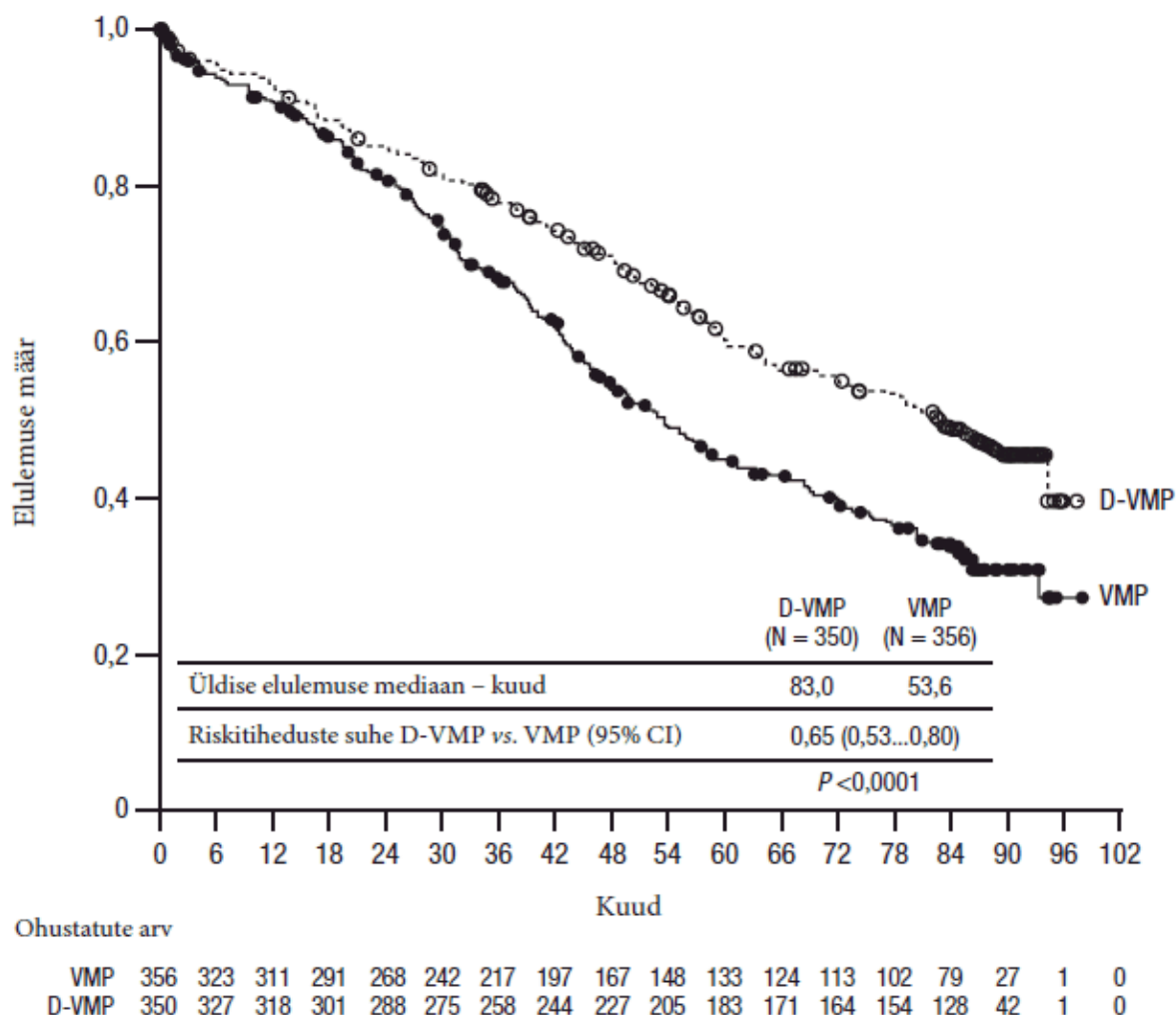
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 16,5 kuud uuringus MMY3007 näitas paranemist D-VMP harus võrreldes VMP haruga; PFS mediaan ei olnud saavutatud D-VMP harus ja oli 18,1 kuud VMP harus (HR= 0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 40 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust D-VMP rühma patsientidel võrreldes VMP rühmaga. PFS mediaan oli 36,4 kuud D-VMP rühmas ja 19,3 kuud VMP rühmas (HR= 0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 58% D-VMP-ga ravitud patsientidel.

Joonis 3: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3007



Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 40 kuud leiti D-VMP puhul OS paremus võrreldes VMP rühmaga (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; $p=0,0003$), mis tähendab patsientide surmariski vähenemist 40% D-VMP ravirühmas. Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 87 kuud oli OS mediaan D-VMP rühmas 83 kuud (95% CI: 72,5; NE) ja VMP rühmas 53,6 kuud (95% CI: 46,3; 60,9).

Joonis 4: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3007



Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007 on esitatud alljärgnevas tabelis 8.

Tabel 8: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007^a

	D-VMP (n= 350)	VMP (n= 356)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Täielik ravivastus (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Osaline ravivastus (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Šansside suhe ja 95% CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-väärtus ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortesomiib-melfalaan-prednisoon; VMP=bortesomiib-melfalaan-prednisoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^c Põhineb lävendil 10^{-5} .

^d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis. Šansside suhe > 1 näitab D-VMP paremust.

^e p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

Ravile allunud oli mediaanne aeg ravivastuseni 0,79 kuud (vahemik: 0,4 kuni 15,5 kuud) D-VMP rühmas ja 0,82 kuud (vahemik: 0,7 kuni 12,6 kuud) VMP rühmas. Ravivastuse mediaanne kestus ei saanud D-VMP rühmas ja oli 21,3 kuud (vahemik: 18,4; määramatu) VMP rühmas.

Alarühma analüüs viidi läbi patsientidel, kes olid vähemalt 70-aastased või 65...69-aastased ECOG sooritusvõime skooriga 2 või alla 65-aastased koos olulise kaasneva haigusega või ECOG sooritusvõime skooriga 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Efektiivsustulemused selles alarühmas olid kooskõlas üldpopulatsiooniga. Selles alarühmas ei saanud PFS mediaan D-VMP rühmas ja oli 17,9 kuud VMP rühmas (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Üldine ravivastuse määr oli 90% D-VMP rühmas ja 74% VMP rühmas (VGPR määr: 29% D-VMP rühmas ja 26% VMP rühmas; CR: 22% D-VMP rühmas ja 18% VMP rühmas; sCR määr: 20% D-VMP rühmas ja 7% VMP rühmas). Selle alarühma ohutustulemused olid kooskõlas üldpopulatsiooniga. Veelgi enam, ohutusanalüüs alarühma patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 2 (D-VMP: n=89; VMP: n=84), oli samuti kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Kombinatsioonravi bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (VTd) patsientidel, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

Uuring MMY3006 on 2-osaline avatud randomiseeritud aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring. Esimeses osas võrreldi induktsioon- ja konsolidatsioonravi DARZALEX'i annusega 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (D-VTd) ja ravi bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (VTd) esmakordselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele sobis ASCT. Ravi konsolidatsiooni faas algas kõige varem 30 päeva pärast ASCT-d, kui patsient oli piisavalt taastunud ja siirdamine oli lõpetatud. Teises osas rerandomiseeriti patsiendid, kellel oli 100. transplantatsioonijärgsel päeval vähemalt osaline ravivastus, suhtega 1:1 daratumumabi säilitusravi või üksnes jälgimise rühma. Järgnevalt on kirjeldatud ainult esimese osa tulemusi.

Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul (päevad 1, 4, 8, ja 11) 28-päevaste (4-nädalaste) korduvate induktsioonravi tsüklite ajal (tsüklid 1...4) ja pärast ASCT-d, mis toimus 4. tsükli järel, veel kahe konsolidatsiooni tsükli ajal (tsüklid 5 ja 6). Talidomiidi manustati suukaudselt annuses 100 mg ööpäevas kuue bortesomiibi tsükli ajal. 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 manustati 40 mg deksametasooni (suukaudselt või intravenoosselt) ning 3. ja 4. tsükli ajal manustati 40 mg deksametasooni 1. ja 2. tsükli päeval ning edasi 20 mg deksametasooni järgmistel annustamispäevadel (päevad 8, 9, 15, 16). 5. ja 6. tsükli ajal manustati 20 mg deksametasooni päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16. DARZALEX'i infusiooni päevadel manustati deksametasooni intravenoosselt infusioonieelse ravimpreparaadina. Bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni annuste kohandamised toimusid tootjapoolse ravimiteabe alusel.

Randomiseeriti kokku 1085 patsienti: 543 D-VTd harusse ja 542 VTd harusse. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 58 (vahemik: 22 kuni 65) aastat. Kõik patsiendid olid vanuses ≤ 65 aastat: 43% vanuserühmas ≥ 60...65 aastat, 41% vanuserühmas ≥ 50...60 aastat ja 16% vanuses vähem kui 50 aastat. Enamik oli meessoost (59%), 48%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0; 42%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1 ja 10%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 2. Neljakümnel protsendil oli rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi I staadiumi, 45%-l ISS II staadiumi ja 15%-l ISS III staadiumi haigus.

Efektiivsust hinnati range täieliku ravivastuse (*stringent Complete Response*, sCR) määra järgi 100. päeval pärast transplantatsiooni ja PFS järgi.

Tabel 9: Efektiivsustulemused uuringust MMY3006^a

	D-VTd (n= 543)	VTd (n= 542)	P-väärtus ^b
Ravivastuse hindamine 100. päeval pärast transplantatsiooni			
Range täielik ravivastus (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR või parem (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Väga hea osaline ravivastus või parem (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	

MRD negatiivsete määr ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Šansside suhe ja 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negatiivsete määr kombinatsioonis CR-ga või parem ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Šansside suhe ja 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortesomiib-talidomiid-deksametasoon; VTd=bortesomiib-talidomiid-deksametasoon;

MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

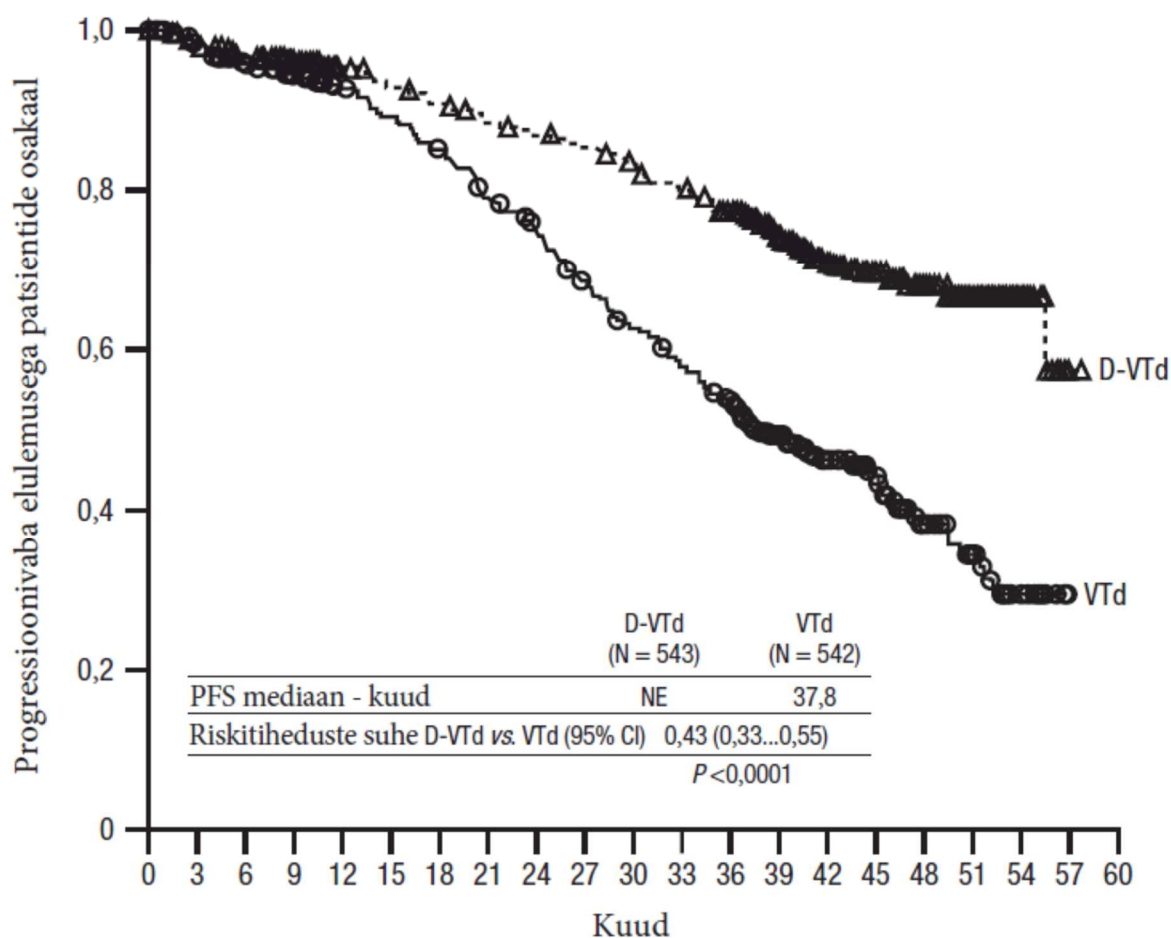
^c Põhineb lävendil 10^{-5} .

^d Sõltumata ravivastusest IMWG alusel.

^e Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis.

Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud PFS esmase analüüsi tulemused mediaanse jälgimisperioodiga 18,8 kuud teise randomiseerimise kuupäeva seisuga olid järgmised: HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005. Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud ajakohastatud PFS analüüsi tulemused mediaanse jälgimisperioodiga 44,5 kuud olid järgmised: HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. PFS mediaan ei saanud D-VTd harus ja oli 37,8 kuud VTd harus.

Joonis 5: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3006



Riskipatsientide arv

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

Retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom

Monoteraapia:

DARZALEX'i monoteraapia kliiniline ohutus ja efektiivsus retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide ravis, kelle eelnev ravi hõlmas proteasoomi inhibiitorit ja ühte immunomodulaatorit ning kellel viimase ravi ajal esines haiguse progresseerumine, tõestati kahes avatud uuringus.

Uuringus MMY2002 said 106 retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide mediaanne vanus oli 63,5 aastat (vahemik 31 kuni 84 aastat), 11% patsientidest olid ≥ 75 -aastased, 49% olid meessoost ja 79% europiidsest rassist. Patsientide eelnevate raviliinide arvu mediaan oli 5. Kaheksakümmend protsenti patsientidest oli eelnevalt läbinud autoloogse tüvirakkude siirdamise (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). Eelnev ravi hõlmas bortesomiibi (99%), lenalidomiidi (99%), pomalidomiidi (63%) ja karfilsomiibi (50%). Alghetkel oli 97% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes, 95% olid raviresistentsed nii proteasoomi inhibiitori (PI) kui ka immunomoduleeriva aine (IMiD) suhtes, 77% olid raviresistentsed alküülvate ainete suhtes, 63% olid raviresistentsed pomalidomiidi ja 48% karfilsomiibi suhtes.

Eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi andmed, mis põhinevad sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul, on esitatud allpool tabelis 10.

Tabel 10: IRC poolt hinnatud efektiivsustulemused uuringus MMY2002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	DARZALEX 16 mg/kg N= 106
Üldine ravivastuse määr ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Täielik ravivastus (CR) [n]	0
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Osaline ravivastus (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Kliinilise kasu määr (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*) kriteerium).

CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav; MR=minimaalne ravivastus.

Üldine ravivastuse määr (ORR) uuringus MMY2002 oli sarnane sõltumata eelnenud müeloomivastase ravi tüübist.

Elulemuse jätkuanalüüsis pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 14,7 kuud oli OS mediaanne väärtus 17,5 kuud (95% CI: 13,7; ei ole hinnatav).

Uuringus GEN501 said 42 retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti DARZALEX'i annuses 16 mg/ml kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide mediaanne vanus oli 64 aastat (vahemikus 44 kuni 76 aastat), 64% olid meessoost ja 76% europiidsest rassist. Uuringupatsientide eelnevate raviliinide arvu mediaan oli 4. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest oli eelnevalt läbinud ASCT. Eelnev ravi hõlmas bortesomiibi (100%), lenalidomiidi (95%), pomalidomiidi (36%) ja karfilsomiibi (19%). Alghetkel oli 76% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes, 64% olid raviresistentsed nii PI kui ka IMiD suhtes, 60% olid raviresistentsed alküülvate ainete suhtes, 36% olid raviresistentsed pomalidomiidi ja 17% karfilsomiibi suhtes.

Eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi andmed näitasid, et ravi daratumumabiga annuses 16 mg/kg andis tulemuseks 36% ORR koos 5% CR ja 5% VGPR-ga. Mediaanne aeg ravivastuseni oli 1 kuu (vahemikus 0,5 kuni 3,2 kuud). Ravivastuse mediaanse kestuseni ei jõutud (95% CI: 5,6 kuud; ei ole hinnatav).

Elulemuse jätkuanalüüsis pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 15,2 kuud mediaanse OS väärtuseni ei jõutud (95% CI: 19,9 kuud; ei ole hinnatav), 74% uuritavatest olid veel elus.

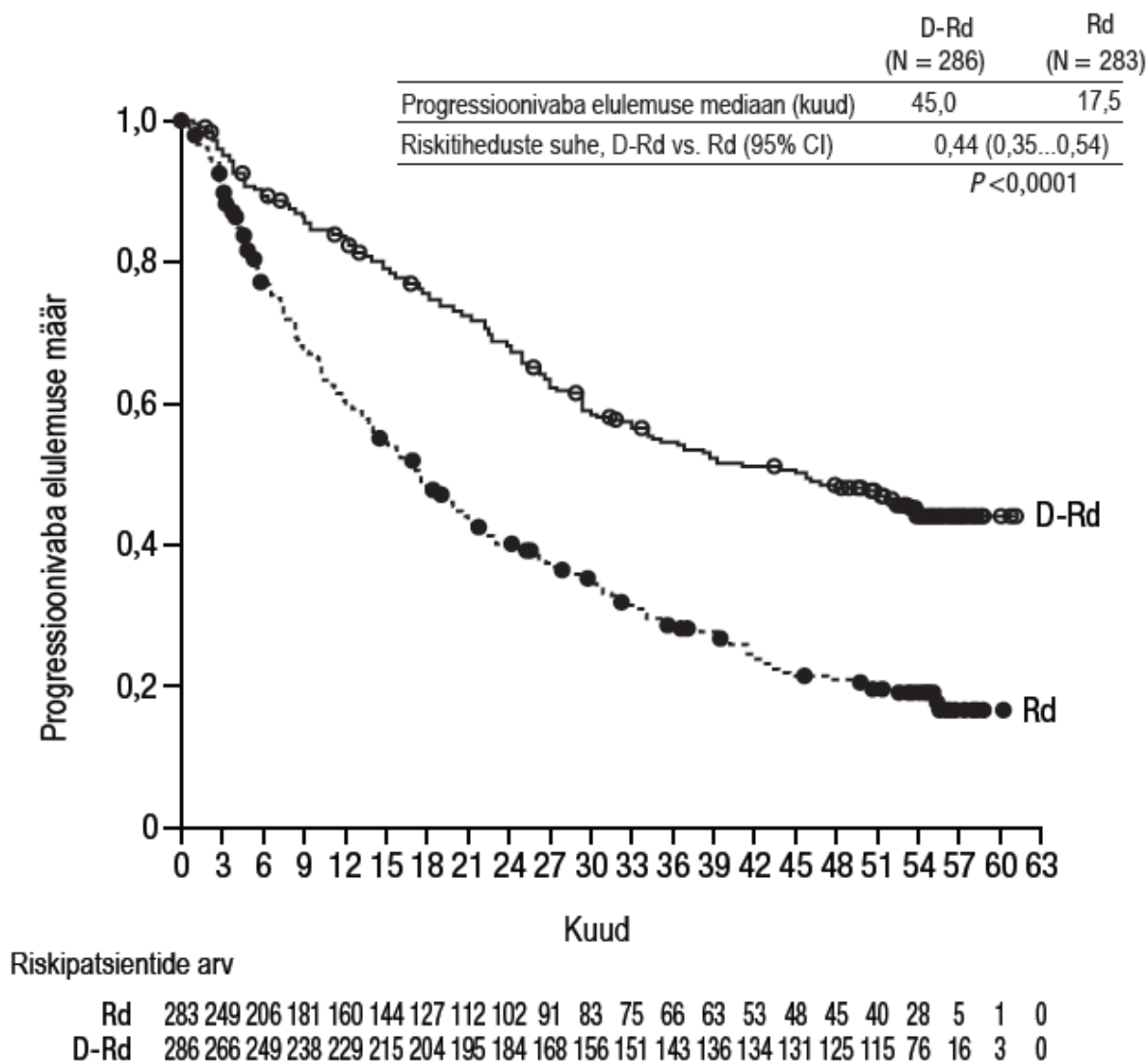
Kombinatsioonravi lenalidomiidiga

Uuringus MMY3003, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [DARZALEX 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ning ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd)] retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste [4-nädalaste] tsüklite 1. kuni 21. päeval) manustati koos väikese annuse deksametasooniga – 40 mg nädalas (või vähendatud annusega 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI < 18,5). DARZALEX'i infusiooni päevadel manustati 20 mg deksametasooni annus infusioonieelse ravimpreparaadina ning ülejäänul manustati järgmisel päeval pärast infusiooni. Mõlemas ravirühmas jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

Kokku randomiseeriti 569 patsienti: 286 DRd rühma ja 283 Rd rühma. DARZALEX'i ja kontrollrühma ravieelsed demograafilised ja haiguse parameetrid olid sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemikus 34 kuni 89 aastat), kusjuures 11% olid $\geq$ 75-aastased. Enamus patsientidest (86%) olid eelnevalt saanud PI, 55% patsientidest olid eelnevalt saanud IMiD, sealhulgas 18% patsientidest, kes olid eelnevalt saanud lenalidomiidi; 44% patsientidest olid eelnevalt saanud nii PI kui ka IMiD. Alghetkel olid 27% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes. Kaheksateist protsenti (18%) patsientidest olid raviresistentsed ainult PI suhtes ja 21% olid raviresistentsed bortesomiibi suhtes. Lenalidomiidi suhtes raviresistentsed patsiendid arvati uuringust välja.

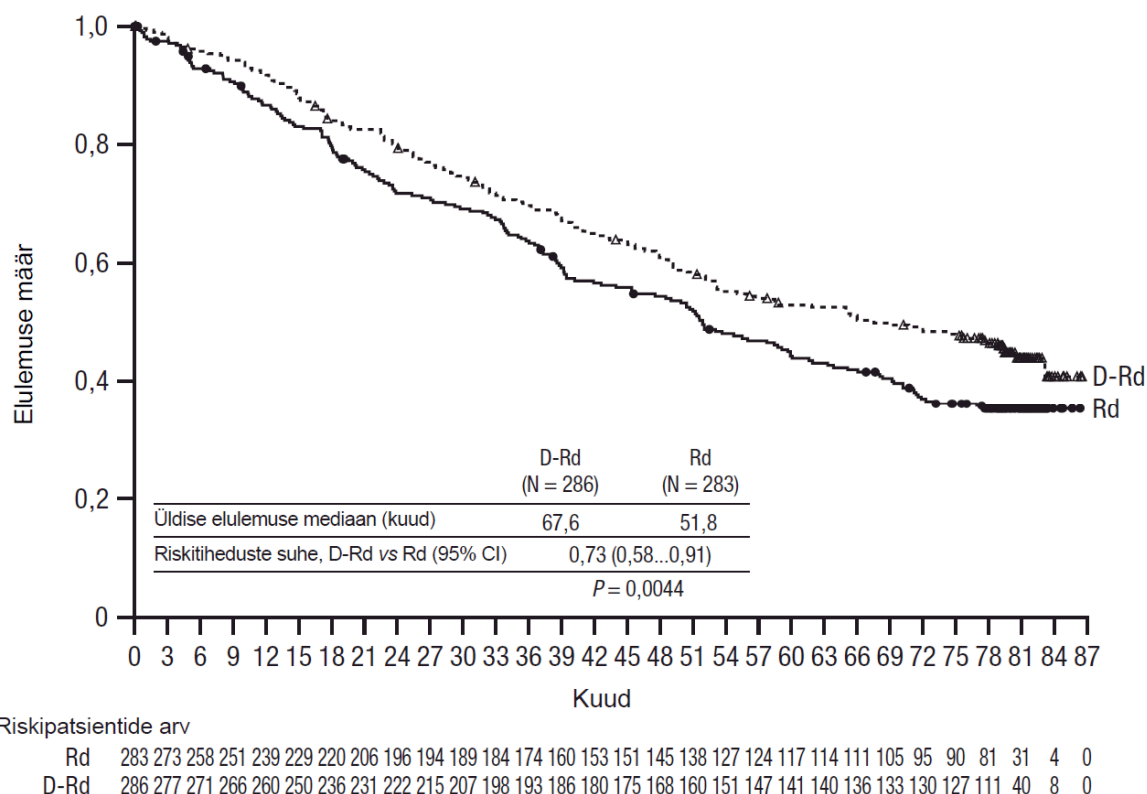
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 13,5 kuud uuringus MMY3003 tõestas paranemist DRd rühmas võrreldes Rd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DRd rühmas ning see oli 18,4 kuud Rd rühmas (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 55 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DRd rühma patsientidel võrreldes Rd rühmaga. PFS mediaan oli 45,0 kuud DRd rühmas ja 17,5 kuud Rd rühmas (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 56% DRd-ga ravitud patsientidel (vt joonis 6).

Joonis 6: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3003



Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 80 kuud oli üldine elulemus (OS) DRd rühmas parem kui Rd rühmas (HR=0,73; 95% CI: 0,58; 0,91; $p=0,0044$). Mediaanne OS oli 67,6 kuud DRd rühmas ja 51,8 kuud Rd rühmas.

Joonis 7: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3003



Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003 on esitatud alljärgnevas tabelis 11.

Tabel 11: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003

Hinnatava ravivastusega patsientide arv	DRd (n= 281)	Rd (n= 276)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Täielik ravivastus (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Osaline ravivastus (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Šansside suhe ja 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-väärtus ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav.

^a p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^b Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga 10^{-5} .

^c Kasutatud on Mantel-Haenszel'i hinnangut ühisele šansside suhte. Šansside suhe > 1 näitab DRd paremust.

^d p-väärtus on saadud Fischer'i täpsest testist.

Kombinatsioonravi bortesomiibiga

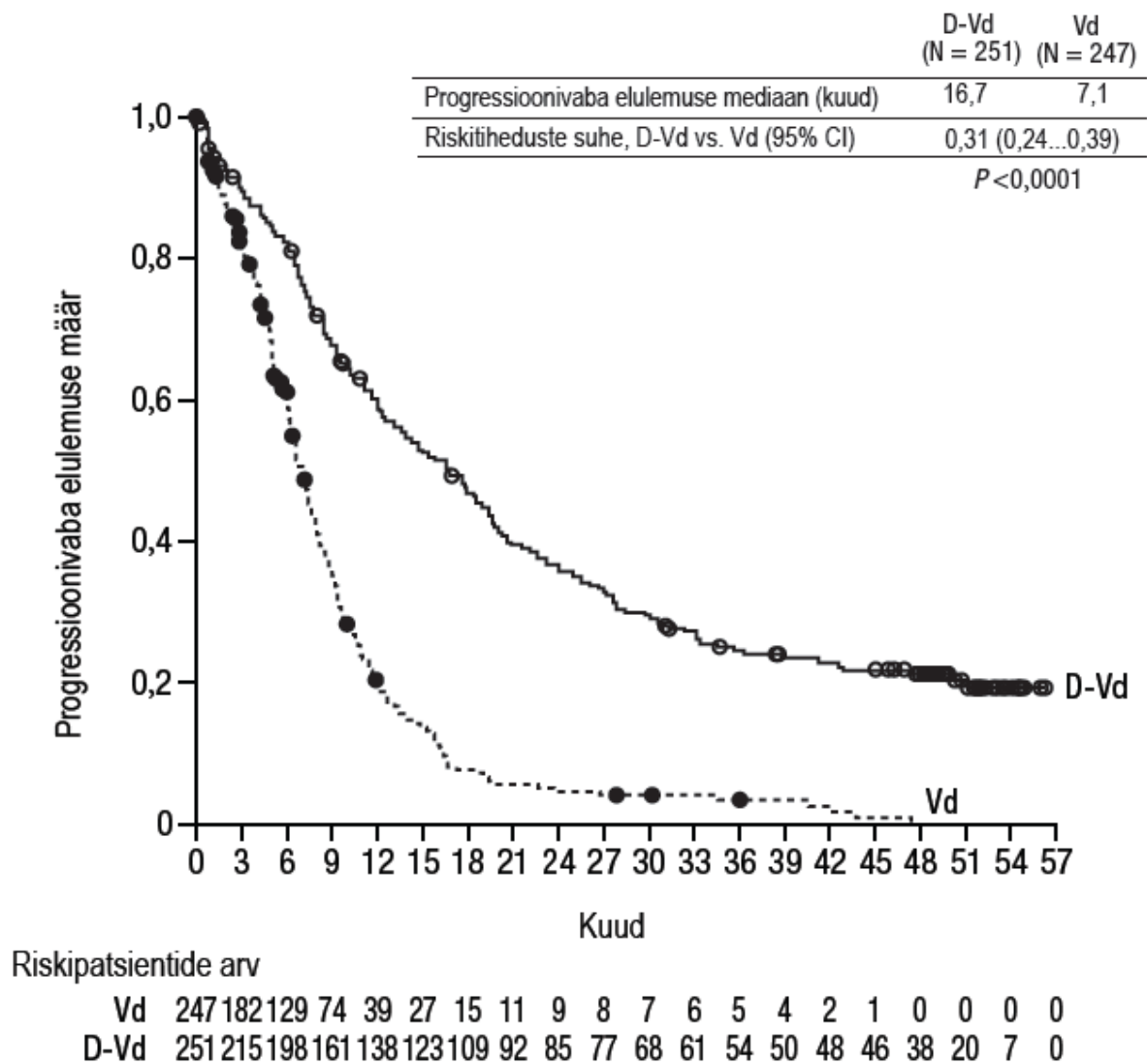
Uuringus MMY3004, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [DARZALEX 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (DvD) ning ravi bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd)] retsidiveerunud või refraktaarse

hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Bortesomiibi manustati subkutaanse või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul korduvate 21-päevaste (3-nädalaste) ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval, kokku 8 tsükli jooksul. Deksametasooni manustati suukaudselt annuses 20 mg kõigi kaheksa bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval (80 mg nädalas kahel nädalal kolmest bortesomiibi tsükli nädalast) või vähendatud annuses 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI < 18,5, kellel oli halvasti ravile alluv suhkurtõbi või varasem talumatus steroidravi suhtes. DARZALEX'i infusiooni päeval manustati 20 mg deksametasooni annus infusioonieelse ravimpreparaadina. DARZALEX'iga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

Kokku randomiseeriti 498 patsienti: 251 DVd rühma ja 247 Vd rühma. DARZALEX'i ja kontrollrühma ravieelsed demograafilised ja haiguse parameetrid olid sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemikus 30 kuni 88 aastat), kusjuures 12% olid ≥ 75-aastased. Kuuskümmend üheksa protsenti (69%) patsientidest olid eelnevalt saanud PI (66% said bortesomiibi) ja 76% patsientidest olid saanud IMiD (42% said lenalidomiidi). Alghetkel olid 32% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes. Kolmkümmend kolm protsenti (33%) patsientidest olid raviresistentsed ainult IMiD suhtes ja 28% olid raviresistentsed lenalidomiidi suhtes. Bortesomiibi suhtes raviresistentsed patsiendid arvati uuringust välja.

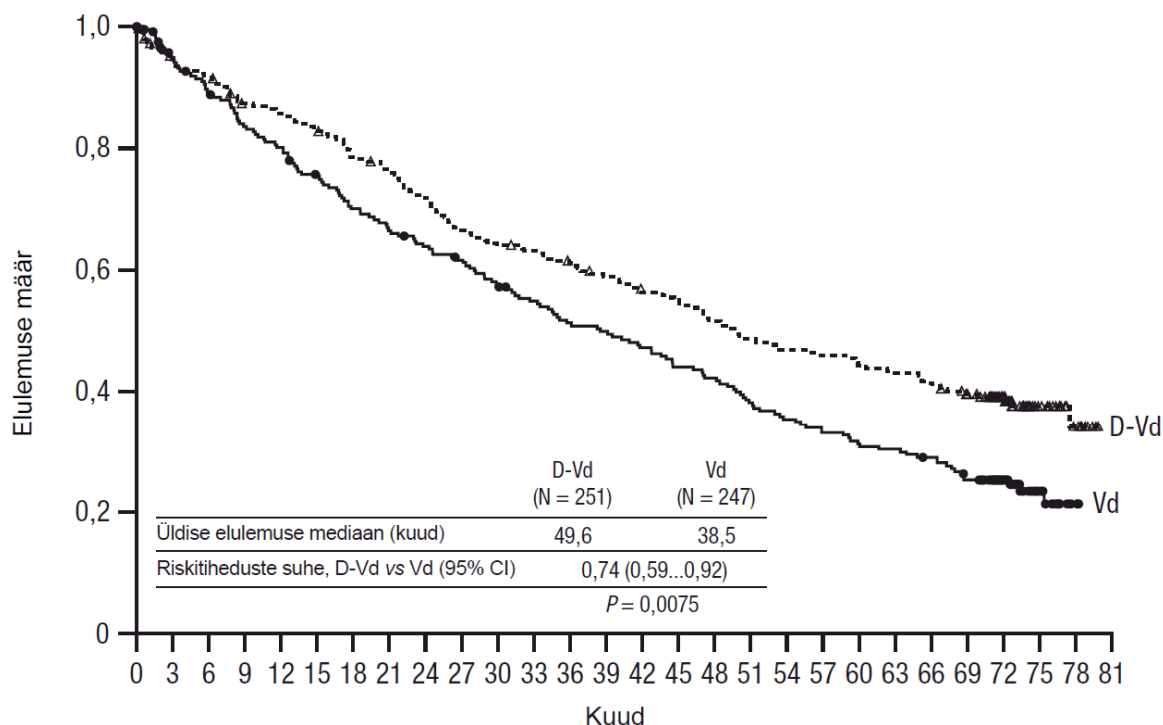
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 7,4 kuud uuringus MMY3004 tõestas paranemist DVd rühmas võrreldes Vd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DVd rühmas ning see oli 7,2 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-väärtus < 0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 50 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DVd rühma patsientidel võrreldes Vd rühmaga. PFS mediaan oli 16,7 kuud DVd rühmas ja 7,1 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-väärtus < 0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 69% DVd-ga ravitud patsientidel võrreldes Vd-ga (vt joonis 8).

Joonis 8: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3004



Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 73 kuud oli üldine elulemus (OS) DVd rühmas parem kui Vd rühmas (HR=0,74; 95% CI: 0,59; 0,92; $p=0,0075$). Mediaanne OS oli 49,6 kuud DVd rühmas ja 38,5 kuud Vd rühmas.

Joonis 9: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3004



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004 on esitatud alljärgnevas tabelis 12.

Tabel 12: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004

Hinnatava ravivastusega patsientide arv	DVd (n= 240)	Vd (n= 234)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-väärtus ^a	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Täielik ravivastus (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Osaline ravivastus (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Šansside suhe ja 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-väärtus ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortesomiib-deksametasoon; Vd=bortesomiib-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav.

^a p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^b Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga 10^{-5} .

^c Kasutatud on Mantel-Haenszel'i hinnangut ühisele šansside suhte. Šansside suhe > 1 näitab DVd paremust.

^d p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

Südame elektrofüsioloogia

Daratumumab on suuremõõtmeline proteiin, mis tõenäoliselt ei mõjuta vahetult ionikanaleid. Avatud uuringus 83-l retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsiendil (uuring GEN501) hinnati daratumumabi mõju QTc-intervallile pärast daratumumabi infusioone (4 kuni 24 mg/kg). Lineaarsel segatüüpi FK/FD analüüsil leiti, et daratumumabi C_{max} ei põhjustanud keskmiste QTcF-intervallide suuri pikenedusi (st üle 20 millisekundi).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada DARZALEX'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta hulгимüeloomi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Daratumumabi farmakokineetikat (FK) pärast intravenoosselt manustatud daratumumabi monoterapiat uuriti retsidiveerunud ja refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel annustevahemikus 0,1 mg/kg kuni 24 mg/kg.

1 mg/kg kuni 24 mg/kg kohortides suurenesid seerumi maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}) pärast esimese annuse manustamist proportsionaalselt annuse suurusega ja jaotusruumala oli kooskõlas algse jaotumisega plasmaruumi. Pärast viimast iganädalast infusiooni suurenes C_{max} rohkem kui annus-sõltuvalt, mis vastab ravimi sihtmärgi poolt vahendatud jaotumisele. AUC suurenemised olid rohkem kui annus-sõltuvad ja kliirens (CL) vähenes annuse suurenemisel. Need leiud viitavad, et CD38 saturatsioon saabub suuremate annuste juures, misjärel sihtmärgiga seondumisest sõltuva kliirensi mõju väheneb miinimumini ja daratumumabi kliirens on ligilähedane endogeense IgG1 lineaarsele kliirensile. Kliirens vähenes ka korduval annustamisel, mis võib olla seotud kasvajakoomuse vähenemisega.

Lõplik poolväärtusaeg suureneb koos annusega ja korduval annustamisel. Daratumumabi hinnangulise lõpliku poolväärtusaja keskmine (standardhälve [SD]) pärast esimese 16 mg/kg annuse manustamist oli 9 (4,3) päeva. Pärast viimase 16 mg/kg annuse manustamist suurenes daratumumabi hinnanguline lõplik poolväärtusaeg, kuid usaldusväärse hinnangu andmiseks ei ole piisavalt andmeid. Populatsiooni FK analüüsi järgi oli mittespetsiifilise lineaarse eliminatsiooniga poolväärtusaja keskmine (SD) ligikaudu 18 (9) päeva; see on lõplik poolväärtusaeg, mida võib eeldada täielikult satureeritud sihtmärgi poolt vahendatud kliirensi korral ja daratumumabi korduval annustamisel.

Soovitatava monoterapiat annustamisskeemiga 16 mg/kg läbi viidud iganädalase annustamise perioodi lõpul oli keskmine (SD) seerumi C_{max} väärtus 915 (410,3) mikrogrammi/ml, mis on ligikaudu 2,9 korda suurem kui pärast esimest infusiooni. Keskmine (SD) annuse manustamise eelne (minimaalne) seerumikontsentratsioon iganädalase manustamise lõpul oli 573 (331,5) mikrogrammi/ml.

Viidi läbi neli populatsiooni FK analüüsi, et kirjeldada daratumumabi FK omadusi ja hinnata kaasmuutujate mõju daratumumabi jaotumisele hulгимüeloomiga patsientidel. Analüüs 1 (n=223) viidi läbi DARZALEX'i monoterapiat saavatel patsientidel, aga analüüs 2 (n=694), analüüs 3 (n=352) ja analüüs 4 (n=355) viidi läbi hulгимüeloomiga patsientidel, kes said daratumumabi kombinatsioonravist. Analüüs 2 hõlmas 694 patsienti (n=326 lenalidomiid-deksametasoon; n=246 bortesomiib-deksametasoon; n=99 pomalidomiid-deksametasoon; n=11 bortesomiib-melfalaan-prednisoon; ja n=12 bortesomiib-talidomiid-deksametasoon), analüüs 3 hõlmas 352 patsienti (bortesomiib-melfalaan-prednisoon) ja analüüs 4 hõlmas 355 patsienti (lenalidomiid-deksametasoon).

Daratumumabi monoterapiat populatsiooni FK analüüsi (analüüs 1) alusel saabub daratumumabi tasakaaluseisund ligikaudu 5 kuud pärast 4-nädalase intervalliga annustamise perioodi algust (21. infusiooni ajaks). Tasakaaluseisundi C_{max} ja esimese annuse järgse C_{max} väärtuste suhte keskmine (SD) oli 1,6 (0,5). Keskse jaotusruumala keskmine (SD) on 56,98 (18,07) ml/kg.

Viidi läbi kolm täiendavat populatsiooni FK analüüsi (analüüs 2, analüüs 3 ja analüüs 4) hulгимüeloomiga patsientidel, kes said daratumumabi kombinatsioonravide koosseisus. Monoterapiat ja kombinatsioonravide järgsed daratumumabi aja-kontsentratsioonikõverad olid sarnased. Kombinatsioonravist oli lineaarse kliirensiga keskmine hinnanguline terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 15...23 päeva.

Nelja populatsiooni FK analüüsi (analüüsid 1...4) alusel tuvastati, et daratumumabi kliirensi puhul oli kehamass statistiliselt oluliseks kaasmuutujaks. Seepärast on hulgemüeloomiga patsientide puhul sobivaks annustamismeetodiks kehakaalupõhine annustamine.

Daratumumabi farmakokineetika simulatsioon viidi läbi kõigi soovitatavate annustamisskeemidega 1309 hulgemüeloomiga patsiendil. Simulatsiooni tulemused kinnitasid, et esimese annuse manustamine ühekordsena või jagatud annustena tagab sarnase farmakokineetika, välja arvatud farmakokineetika profiil esimesel ravipäeval.

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu

Daratumumabi monoterapiat või mitmesuguseid kombinatsioonraviseid (Analüüsid 1...4) saanud patsientide nelja eraldi populatsiooni FK analüüsi (analüüsid 1...4) alusel ei omanud patsiendi vanus (vahemikus 31 kuni 93 aastat) kliiniliselt olulist mõju daratumumabi FK-le ning ekspositsioon daratumumabile oli noorematel (vanus < 65 aastat, n=518) ja vanematel (vanus ≥ 65 kuni < 75 aastat, n=761; vanus ≥ 75 aastat, n=334) patsientidel sarnane.

Sugu ei mõjutanud daratumumabi ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral populatsiooni FK analüüsides.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Nelja eraldi populatsiooni FK analüüsi aluseks olid daratumumabi monoterapiaga või mitmesuguste kombinatsioonravidega ravitud patsientide neerufunktsiooni eelnevad andmed (analüüsid 1...4) ja need hõlmasid kokku 441 normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens [CRCL] ≥ 90 ml/min) patsienti, 621-l oli kerge neerukahjustus (CRCL < 90 ml/min ja ≥ 60 ml/min), 523-l mõõdukas neerukahjustus (CRCL < 60 ml/min ja ≥ 30 ml/min) ja 27-l raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus (CRCL < 30 ml/min). Daratumumabi ekspositsioonis ei täheldatud olulisi erinevusi neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Maksafunktsiooni muutused tõenäoliselt ei oma mingit mõju daratumumabi eliminatsioonile, sest IgG1 molekulide nagu daratumumab metabolism ei kulge maksaradade kaudu. Neli eraldi populatsiooni FK analüüsi viidi läbi daratumumabi monoterapiaga või mitmesuguste kombinatsioonravidega ravitud patsientidel (analüüsid 1...4) ja need hõlmasid kokku 1404 normaalse maksafunktsiooniga patsienti (üldbilirubiin [TB] ja aspartaataminotransferaas [ASAT] ≤ normi ülemine piir [ULN]), 189 kerge maksakahjustusega patsienti (TB 1,0 x kuni 1,5 x ULN või ASAT > ULN) ja 8 mõõduka (TB > 1,5 x kuni 3,0 x ULN; n=7) või raske (TB > 3,0 x ULN; n=1) maksakahjustusega patsienti. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused daratumumabi ekspositsioonides maksakahjustusega ja normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Rass

Nelja eraldi populatsiooni FK analüüsi alusel patsientidel, kes said kas daratumumabi monoterapiat või mitmesuguseid kombinatsioonraviseid (analüüsid 1...4), oli daratumumabi ekspositsioon sarnane valgenahalistel (n=1371) ja mittevalgenahalistel uuritavatel (n=242).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised andmed on saadud daratumumabi uuringutest šimpansitel ning surrogaat-CD38-vastaste antikehadega makaakidel. Kroonilise toksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Daratumumabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Reproduktsioonitoksilisus

Daratumumabi võimalike reproduktsiooni- või arengutoksiliste toimete hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Fertiilsus

Ravimi võimalike toimete hindamiseks meeste ja naiste viljakusele ei ole loomkatseid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Polüsorbaat 20 (E432)
Sorbitool (E420)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Kui pakendi avamise/preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C valguse eest kaitstult, ning seejärel 15 tundi (sh infusiooniaeg) toatemperatuuril (15 °C...25 °C) ja tubases valguses. Kui lahust on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml kontsentraati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist kork ja eemaldatava kattega alumiiniumist ümbris. Viaalis on 100 mg daratumumabi. Pakendi suurus: 1 viaal.

20 ml kontsentraati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist kork ja eemaldatava kattega alumiiniumist ümbris. Viaalis on 400 mg daratumumabi. Pakendi suurus: 1 viaal.

DARZALEX on saadaval ka alustuspakendina, milles on 11 viaali (6 x 5 ml viaali + 5 x 20 ml viaali).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Valmistage infusioonilahus järgnevalt kirjeldatud viisil, pidades kinni aseptika reeglitest:

- Arvutage patsiendi kehakaalu alusel välja annus (mg), DARZALEX'i lahuse vajalik kogumaht (ml) ja vajaminev DARZALEX'i viaalide arv.
- Kontrollige, et DARZALEX'i lahus oleks värvitu kuni kollane. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvuse muutust, läbipaistmatuid või muid võõrosakesi.
- Aseptika reeglitest kinni pidades tõmmake naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infusioonikotist/konteinerist välja selline kogus lahust, mis vastab vajalikule DARZALEX'i lahuse kogumahule.
- Tõmmake süstlasse vajalik kogus DARZALEX'i lahust. Lahjendamiseks lisage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti/konteinerisse (vt lõik 4.2). Infusioonikott/konteiner peab olema toodetud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiini segust (PP+PE). Lahjendamisel tuleb kinni pidada aseptika nõuetest. Kogu viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.
- Lahuse segamiseks keerake kott/konteiner ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida värvuse muutuste ja võõrkehade suhtes. Lahjendatud lahuses võivad moodustuda väga väikesed läbipaistvad kuni valged valgulised osakesed, sest daratumumab on valk. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid läbipaistmatuid osakesi, värvuse muutust või muid võõrkehasid.
- Kuna DARZALEX ei sisalda konservante, tuleb lahjendatud lahus manustada 15 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kulunud aeg) toatemperatuuril (15 °C...25 °C) ja tubases valguses säilitamisel.
- Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahjendatud lahust manustamiseni säilitada maksimaalselt 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda. Kui lahust on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.
- Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusioonina infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja infusiooniliinisisese steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega polüeetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Kasutada tohib polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVC, PP või PE manustamissüsteeme.
- Ärge infundeerige DARZALEX'i samaaegselt sama intravenoosse tee kaudu koos teiste ravimitega.
- Allesjäänud infusioonilahust ei tohi säilitada korduva kasutamise eesmärgil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 1800 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 15 ml süstelahuse viaal sisaldab 1800 mg daratumumabi (*daratumumabum*) (120 mg daratumumabi ühes milliliitris lahuses).

Daratumumab, mis on inimese monoklonaalne IgG1κ antikeha CD38 antigeeni vastu, on toodetud imetaja (hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 15 ml süstelahuse viaal sisaldab 735,1 mg sorbitooli (E420).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollane; pH 5,6 ja osmolaalsus 343...395 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hulgimüeloom

DARZALEX on näidustatud:

- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine.
- kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel.
- kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.
- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
- kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud ühe lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit sisaldava ravikuuri ja olid refraktaarsed lenalidomiidi suhtes, või kes on eelnevalt saanud vähemalt kaks lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit sisaldavat ravikuuri ning kelle haigus on viimase ravi ajal või selle järel progresseerunud (vt lõik 5.1).
- monoteraapiana retsidiiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

Asümptomaatiline hulgimüeloom

DARZALEX on näidustatud monoteraapiana asümptomaatilise hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks (vt lõik 5.1).

Kerge ahelaga amüloidoos

DARZALEX on näidustatud kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud süsteemse kerge ahelaga amüloidoosi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm ei ole mõeldud intravenoosseks manustamiseks. Seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena, kasutades kindlaksmääratud annuseid.

DARZALEX'i 4 esimest annust peab manustama tervishoiutöötaja ja esimene annus tuleb manustada keskkonnas, kus on käepärast elustamisvahendid.

DARZALEX on ette nähtud kasutamiseks tervishoiutöötaja juhendamise all. Pärast asjakohase väljaõppe saamist ravimpreparaadi ettevalmistamise ja subkutaanse süstimise tehnika alal võib patsient või patsiendi hooldaja manustada DARZALEX'i esimesele 4 annusele järgnevad annused tingimusel, et tervishoiutöötaja peab seda õigeks, ning vajadusel meditsiinilise järelevalve all. Patsiente tuleb juhendada, et kui neil tekib seoses subkutaanse süstimise või haigusega mis tahes sümptomeid, peavad nad pöörduma oma tervishoiutöötaja poole.

On tähtis kontrollida viaali silti, et tagada õige ravimvormi (intravenoosne või subkutaanne ravimvorm) ja annuse manustamine patsiendile nii nagu arst on määranud.

Patsientidel, kes saavad hetkel daratumumabi intravenoosset ravimvormi, võib DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kasutada alternatiivina daratumumabi intravenossele ravimvormile, alustades järgmisest plaanipärasest annusest.

Enne ja pärast süstet peab patsiendile manustama ravimpreparaate, mis aitavad vähendada riski daratumumabi infusioonireaktsioonide (IR-d) tekkeks. Vt allpool „Soovitavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks“ ja lõik 4.4.

Annustamine

Hulgimüeloom

Annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või pomalidomiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga raviskeem) ja monoterapia korral

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 1.

Tabel 1: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (Rd), pomalidomiidi ja deksametasooniga (Pd) (4-nädalase tsükliga annustamisskeem) ja monoterapia korral

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
9. kuni 24. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 8 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Deksametasooni peab manustama annuses 40 mg nädalas (või > 75-aastastele patsientidele vähendatud annuses 20 mg nädalas).

Koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (6-nädalase tsükliga skeemid)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 2.

Tabel 2: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga ([VMP]; 6-nädalase tsükliga annustamisskeem)

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 6. nädal	üks kord nädalas (kokku 6 annust)
7. kuni 54. nädal ^a	iga kolme nädala järel (kokku 16 annust)
alates 55. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 7. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 55. nädalal.

Bortesomiibi manustatakse esimese 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal kaks korda nädalas. Järgneva kaheksa 6-nädalase tsükli ajal manustatakse bortesomiibi iga tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal **üks kord** nädalas. Teave VMP annuse ja annustamisskeemi kohta manustamisel koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega vt lõik 5.1.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga skeemid) esmaselt diagnoositud patsientide raviks, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (autologous stem cell transplant, ASCT)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 3.

Tabel 3: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga ([VTd]; 4-nädalase tsükliga raviskeem)

Ravifaas	Nädalad	Raviskeem
Induktsioon	1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
	9. kuni 16. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)
Ravipaus suure annusega kemoterapia ja ASCT jaoks		
Konsolidatsioon	1. kuni 8. nädal ^b	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)

^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^b Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 1. nädalal ravi taaslustamisel pärast ASCT-d.

Deksametasooni peab manustama annuses 40 mg 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 ning annuses 40 mg 3. kuni 4. tsükli päevadel 1 ja 2 ning annuses 20 mg järgnevatel manustamispäevadel (päevad 8, 9, 15, 16). Deksametasooni annuse 20 mg peab manustama 5. ja 6. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16.

Koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga skeemid) esmaselt diagnoositud patsientide raviks, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 4.

Tabel 4: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga ([VRd]; 4-nädalase tsükliga raviskeem)

Ravifaas	Nädalad	Raviskeem
Induktsioon	1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)

	9. kuni 16. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)
Ravipaus suure annusega kemoteraapia ja ASCT jaoks		
Konsolidatsioon	17. kuni 24. nädal ^b	iga kahe nädala järel (kokku 4 annust)
Säilitusravi	Alates 25. nädalast kuni haiguse progressioonini ^c	iga nelja nädala järel

^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^b 17. nädal vastab ravi taasalgustamise ajale pärast ASCT-st taastumist.

^c Ravi DARZALEX'iga võib lõpetada patsientidel, kes on saavutanud MRD-negatiivsuse, mis on püsinud 12 kuud, ja on saanud säilitusravi vähemalt 24 kuud.

Induktsiooni ja konsolidatsiooni perioodidel peab manustama deksametasooni annuses 40 mg iga 28-päevase tsükli päevadel 1...4 ja 9...12 (tsüklid 1...6).

Koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (3-nädalase tsükliliga raviskeemid) esmase diagnoosiga patsientidel, kellele ASCT ei sobi

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 5.

Tabel 5: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga ([VRd]; 3-nädalase tsükliliga annustamisskeem)

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 6. nädal	üks kord nädalas (kokku 6 annust)
7. kuni 24. nädal ^a	iga kolme nädala järel (kokku 6 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 7. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Deksametasooni peab manustama annuses 20 mg iga 21-päevase tsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 1. kuni 8. ravitsükli jooksul. > 75-aastastele või alakaalulistele (KMI < 18,5) patsientidele võib manustada deksametasooni annuse 20 mg päevadel 1, 4, 8 ja 11.

Koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (3-nädalase tsükliliga raviskeem)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 6.

Tabel 6: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd) (3-nädalase tsükliliga raviskeem)

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 9. nädal	üks kord nädalas (kokku 9 annust)
10. kuni 24. nädal ^a	iga kolme nädala järel (kokku 5 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 10. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Deksametasooni peab manustama annuses 20 mg bortesomiibi esimese 8 ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 või vähendatud annuses 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele, alakaalulistele (KMI < 18,5), halvasti ravile alluva suhkurtõvega patsientidele või patsientidele, kellel on varasem talumatus steroidravi suhtes.

Koos DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega manustatavate ravimpreparaatide annused ja raviskeemid: vt lõik 5.1 ja vastavad ravimi omaduste kokkuvõtted.

Asüptomaatiline hulgemüeloom

Monoteraapia annustamisskeem (4-nädalase tsükliga raviskeem)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi järgi nagu näidatud tabelis 7.

Tabel 7: DARZALEX'i annustamisskeem asüptomaatilise hulgemüeloomi monoteraapiaks (4-nädalase tsükliga raviskeem)^a

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
9. kuni 24. nädal ^a	iga kahe nädala järel (kokku 8 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni või maksimaalselt 3 aastat ^b	iga nelja nädala järel

^a Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^b Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

Kerge ahelaga (amyloid light chain, AL) amüloidoos

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsükliga raviskeem)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatav annus on 1800 mg, mis manustatakse ligikaudu 3...5 minuti jooksul järgmise annustamisskeemi alusel, nagu on näidatud tabelis 8.

Tabel 8: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (IVCd); 4-nädalase tsükliga raviskeem)^a AL amüloidoosi korral

Nädalad	Raviskeem
1. kuni 8. nädal	üks kord nädalas (kokku 8 annust)
9. kuni 24. nädal ^b	iga kahe nädala järel (kokku 8 annust)
Alates 25. nädalast kuni haiguse progresseerumiseni ^c	iga nelja nädala järel

^a Kliinilises uuringus manustati DARZALEX'i kuni haiguse progressioonini või maksimaalselt 24 tsüklit (~2 aastat) uuringuravi esimesest annusest.

^b Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal.

^c Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal.

DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega koos manustatavate ravimpreparaatide annused ja manustamisskeemid vt lõik 5.1 ja vastavate ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtted.

Vahelejäädud annus

Kui DARZALEX'i plaanipärane annus jääb manustamata, siis tuleb annus manustada nii kiiresti kui võimalik ja annustamisskeemi tuleb vastavalt kohandada, säilitades annustamisintervallid.

Annuste modifitseerimine

DARZALEX'i annuseid ei ole soovitatav vähendada. Hematoloogilise toksilisuse korral (vt lõik 4.4) võib olla vajalik ravi edasilükkamine, et anda aega vererakkude arvu taastumiseks. Teavet koos DARZALEX'iga manustatavate ravimpreparaatide kohta lugege vastavatest ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Kliinilistes uuringutes ei olnud vaja muuta DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse annust ega manustamiskiirust IR-de raviks.

Soovitavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks

Süste-eelsed ravimpreparaadid

Et vähendada riski IR-de tekkeks, tuleb kõigile patsientidele 1...3 tundi enne igakordset DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse süstimist manustada järgmisi süste-eelseid ravimpreparaate (suukaudselt või intravenoosselt):

- Kortikosteroid (pika või keskmise toimeajaga)
 - Monoteraapia:
100 mg metüülprednisolooni või selle ekvivalenti. Teise süste järgselt võib kortikosteroidi annust vähendada 60 mg metüülprednisoloonini.
 - Kombinatsioonravi:
20 mg deksametasooni (või ekvivalenti) manustatakse enne igakordset DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse süstimist. Kui baasraviskeemi kuuluv spetsiifiline kortikosteroid on deksametasoon, on see deksametasooni raviannus ühtlasi ka DARZALEX'i süstepäevade süste-eelseks ravimpreparaadiks (vt lõik 5.1).
DARZALEX'i manustamise päevadel ei ole vaja võtta täiendavaid baasraviskeemi spetsiifilisi kortikosteroide (nt prednisooni), kui patsient on saanud süste-eelse ravimpreparaadina deksametasooni (või ekvivalenti).
- Antipüreetikumid (650 kuni 1000 mg paratsetamooli).
- Antihistamiin (suukaudselt või intravenoosselt 25 kuni 50 mg difenhüdramiini või selle ekvivalenti).
- Asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientidele on soovitatav manustada 1. tsükli 1. päeval leukotrieeni inhibiitorit (suukaudselt 10 mg montelukasti või ekvivalenti).

Süstejärgsed ravimpreparaadid

Et vähendada riski hilist tüüpi IR-de tekkeks, tuleb manustada järgmiseid süstejärgseid ravimpreparaate.

- Monoteraapia:
pärast igakordset infusiooni tuleb kahel esimesel süstejärgsel päeval (alates süstele järgnevast päevast) manustada suukaudset kortikosteroidi (20 mg metüülprednisolooni või ekvivalentne annus keskmise või pika toimeajaga kortikosteroidi vastavalt kohalikele normidele).
- Kombinatsioonravi:
kaaluda suukaudse metüülprednisolooni väikeste annuste (≤ 20 mg) või ekvivalenti manustamist DARZALEX'i süstele järgneval päeval. Kui DARZALEX'i süstele järgneval päeval manustatakse aga baasraviskeemi spetsiifilist kortikosteroidi (nt deksametasoon, prednisoon), siis ei pruugi täiendavate süstejärgsete ravimpreparaatide lisamine olla vajalik (vt lõik 5.1).

Kui patsiendil ei ole esimese kolme süste järel tugevaid IR-e esinenud, võib süstejärgsetest kortikosteroididest (välja arvatud mis tahes baasraviskeemi kortikosteroidid) loobuda.

Patsientide puhul, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, tuleb lisaks kaaluda täiendavate süstejärgsete ravimpreparaatide manustamist, sh lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid ja inhaleeritavad kortikosteroidid. Kui esimese nelja süste järel ei ole patsiendil tugevaid IR-e esinenud, võib arst oma äranägemisel need süstejärgsed inhaleeritavad ravimpreparaadid ära jätta.

Vöötohatise (herpes zoster) viiruse reaktivatsiooni profülaktika

Tuleb kaaluda viirusevastast profülaktilist ravi vöötohatise (*herpes zoster*) reaktivatsiooni ennetamiseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Populatsiooni farmakokineetika (FK) analüüside alusel ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole ametlikke uuringuid daratumumabiga läbi viidud. Maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

Lapsed

DARZALEX'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Kehakaal (> 120 kg)

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse ühtse annuse (1800 mg) kasutamist on uuritud väikesel arvul patsientidel kehakaaluga > 120 kg ja ravimi efektiivsus neil patsientidel ei ole tõestatud. Praegu ei saa soovitada annuse kohandamist kehakaalu alusel (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena kindlaksmääratud annustes. DARZALEX'i viaalist süstlasse tõmbamisel tuleb rakendada õiget tehnikat. Et vähendada punnkorgi osade viaali pudenumise sagedust, tuleb vältida suure läbimõõduga või nüri otsaga ülekandenõelte kasutamist ja korduvaid punnkorgi läbitorkamisi. Erilised ettevaatusabinõud enne ravimi manustamist vt lõik 6.6.

Nõela ummistumise vältimiseks ühendage hüpodermiline süstenõel või subkutaanse infusiooni komplekt süstlaga vahetult enne süstimist.

Süstige 15 ml DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kõhu nahaalusesse koesse ligikaudu 7,5 cm nabast paremal või vasakul ligikaudu 3...5 minuti jooksul. DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi süstida teistesse kehaosadesse, sest andmed puuduvad. Süstekohti tuleb järjestikustel süstimistel vahetada.

DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi kunagi süstida piirkondadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või piirkondadesse, kus on armid.

Kui patsient tunneb valu, peab süstimise katkestama või vähendama süstimise kiirust. Kui süstimise aeglustamisel valu ei leevene, tuleb valida teine süstekoht kõhu vastasküljel, et manustada allesjäänud annus.

Ravi ajal DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega ei tohi teisi subkutaanselt manustatavaid ravimeid manustada DARZALEX'iga samasse kohta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infusioonireaktsioonid

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus võib põhjustada raskeid ja/või tõsiseid infusioonireaktsioone (IR), sh anafülaktilisi reaktsioone. Kliinilistes uuringutes esines IR-e ligikaudu 8,5%-l (134/1573) patsientidest. Enamus IR-dest esines pärast esimest süstet ning need olid 1. või 2. astme IR-d. Järgnevate süstetega seoses tekkinud IR-e täheldati 1%-l patsientidest (vt lõik 4.8).

Mediaanaeg IR-de tekkeni pärast DARZALEX'i süstet oli 3,3 tundi (vahemik 0,08...83 tundi). Valdav enamus IR-e tekkis ravipäeval. Hilinenud IR-e esines 1%-l patsientidest.

IR-de nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad respiratoorsed sümptomid, nagu ninakinnisus, köha, kurguärritus, allergiline riniit, vilisev hingamine, samuti pürektsia, valu rinnus, kihelus, külmavärinad, oksendamine, iiveldus, hüpotensioon ja hägune nägemine. Esinenud on raskeid reaktsioone, sealhulgas bronhospasm, hüpoksia, düspnoe, hüpertensioon, tahhükardia ja silma kõrvaltoimed (sh soonkesta efusioon, äge müopia ja äge suletudnurga glaukoom) (vt lõik 4.8).

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni antihistamiinide, antipüreetikumide ja kortikosteroididega ja neid tuleb ka jälgida ning anda nõu IR-de kohta, eeskätt esimese ja teise süste ajal ja järel. Asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientidel tuleb kaaluda premedikatsiooni leukotrieeni inhibiitoritega 1. tsükli 1. päeval. Anafülaktilise reaktsiooni või eluohtliku (4. astme) reaktsioonide tekkimisel tuleb kohe alustada erakorralist ravi. Ravi DARZALEX'iga tuleb peatada kohe ja jäädavalt (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Et vähendada riski hilist tüüpi IR-de tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast DARZALEX'i süstet manustada suukaudseid kortikosteroide (vt lõik 4.2). Patsiendid, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, võivad vajada täiendavate süstejärgsete ravimite manustamist, et kupeerida hingamisteede komplikatsioone. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel tuleb kaaluda süstejärgsete ravimpreparaatide kasutamist (nt lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid ja inhaleeritavad kortikosteroidid). Silmasümptomite tekkimisel tuleb DARZALEX'i infusioon katkestada ja lasta kohe silmaarstil seisundit hinnata, enne kui taas alustatakse DARZALEX'iga (vt lõik 4.2).

Neutroopenia/trombotsütoopenia

DARZALEX võib võimendada baasravi poolt indutseeritud neutroopeniat ja trombotsütoopeniat (vt lõik 4.8).

Ravi ajal tuleb regulaarselt jälgida täisvere analüüse vastavalt baasravide tootjapoolsetele juhiste. Neutroopeniaga patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude suhtes. Vajadusel tuleb DARZALEX'i süsteid edasi lükata, et võimaldada vererakkude arvul taastuda. Väiksema kehakaaluga patsientidel on pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi saamist täheldatud neutroopenia suuremat esinemissagedust; siiski ei kaasnud sellega tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist. DARZALEX'i annuse vähendamine ei ole soovitatav. Kaaluge toetavat ravi vereülekannete või kasvufaktoritega.

Infektsioonid

DARZALEX võib põhjustada tõsiseid, eluohtlikke või fataalseid infektsioone (vt lõik 4.8).

Enne ravi ja ravi ajal DARZALEX'iga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes ning õigesti ravida. Enne ravi, ravi ajal või pärast ravi tuleb ravijuhendi alusel kaaluda profülaktikat antibiootikumidega (vt lõik 4.2).

Mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

Daratumumab seondub CD38-ga, mida leidub vähesel määral vere punaliblede (RBC). See võib anda kaudsel Coombsi testil positiivse tulemuse. Daratumumabi tõttu võib kaudse Coombsi testi vastus püsida positiivsena kuni 6 kuud pärast daratumumabi viimast manustamist. Tuleb meeles pidada, et vere punalibledega seondunud daratumumab võib takistada patsiendi seerumis väikeste antigeenide vastaste antikehade tuvastamist. Patsiendi ABO ja RH veregrupi määramine ei ole häiritud.

Enne daratumumabiga ravi alustamist peavad olema tehtud patsiendi veregrupi määramine ja antikehaskriining. Enne daratumumabiga ravi alustamist võib kaaluda fenotüpiseerimist vastavalt kohalikule tavale. Daratumumab ei mõjuta vere punaliblede genotüpiseerimist, seda saab teha igal ajahetkel.

Kui patsiendil planeeritakse vereülekanne, tuleb verakeskust teavitada sellest mõjust kaudsele antiglobuliintestile (vt lõik 4.5). Erakorralise transfusiooni vajadusel saab üle kanda sobitamata ABO/RhD-kokkusobivaid erütrotsüüte vastavalt kohaliku vereteenistuse heale tavale.

Mõju täieliku ravivastuse hindamisele

Daratumumab on inimese IgG kappa-tüüpi monoklonaalne antikeha, mida saab tuvastada nii seerumi proteiinide elektroforeesi (*serum protein electrophoresis*, SPE) kui ka immunofiksatsiooni (*immunofixation*, IFE) uuringutega, mida kasutatakse endogeense M-proteiini kliiniliseks jälgimiseks (vt lõik 4.5). See mõju võib häirida täieliku ravivastuse tuvastamist ja haiguse progresseerumise avastamist mõnedel IgG kappa-tüüpi müeloomivalku kandvatel patsientidel.

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

DARZALEX'iga ravi saanud patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruse reaktivatsioonist, mis mõnel juhul lõppes surmaga. Enne ravi alustamist DARZALEX'iga peab kõigil patsientidel olema tehtud HBV sõeluuring.

Patsiente, kelle on tõendatud positiivne HBV seroloogiline vastus, tuleb jälgida HBV reaktivatsiooni kliiniliste ja laboratoorsete nähtude suhtes ravi ajal ja vähemalt kuus kuud pärast ravi lõpetamist DARZALEX'iga. Patsientide ravi juhtimisel lähtuge kehtivast kliinilisest ravijuhendist. Kliinilise näidustuse korral kaaluge konsulteerimist maksahaiguste spetsialistiga.

Patsientidel, kellel areneb ravi ajal DARZALEX'iga HBV reaktivatsioon, tuleb peatada ravi DARZALEX'iga ja rakendada sobivat ravi. DARZALEX'iga ravi taasalustamist patsientidel, kelle HBV reaktivatsioon on piisava kontrolli all, tuleb arutada HBV ravis kogenud arstidega.

Kehakaal (> 120 kg)

Patsientidel kehakaaluga > 120 kg võib DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse efektiivsus olla vähenenud (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Abiained

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna daratumumab on IgG1 κ monoklonaalne antikeha, ei ole intaktse daratumumabi renaalne eritumine ja maksaensüümide poolt vahendatud metabolism tõenäoliselt peamised eliminatsiooniteed. Ravimi ainevahetuses osalevate ensüümide individuaalsed erinevused ei mõjuta seega tõenäoliselt daratumumabi eliminatsiooni. Suure afiinsusega seonduvuse tõttu CD38 unikaalse epitoobiga ei mõjuta daratumumab eeldatavasti ravimite metabolismis osalevate ensüümide tasakaalu.

Kliinilised farmakokineetilised uuringud daratumumabi intravenoossete või subkutaansete ravimvormidega ja lenalidomiidi, pomalidomiidi, talidomiidi, bortesomiibi, melfalaani, prednisooni, karfilsomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga ei näidanud kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid daratumumabi ja nende väikesemolekuliliste ravimpreparaatide vahel.

Mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

Daratumumab seondub CD38-ga vere punaliblel, mis häirib sobivusteste, sh antikehaskriiningut ja sobitamist (vt lõik 4.4). Daratumumabi häirivat mõju vähendavate meetmete hulka kuulub RBC reagendile ditiotreitol (DTT) lisamine, mis lõhub daratumumabi sidemed, või teised kohalikul tasemel valideeritud meetodid. Kell-veregrupisüsteem on samuti tundlik DTT suhtes, seepärast tuleb pärast alloantikehade välistamise või tuvastamise uuringut, milleks kasutati DTT-töödeldud RBC-d, laborist väljastada Kell-negatiivsed vereühikud. Teiste võimalustena võib kaaluda ka fenotüpiseerimist või genotüpiseerimist (vt lõik 4.4).

Mõju seerumi proteiinide elektroforeesi ja immunofiksatsiooni testidele

Seerumi proteiinide elektroforeesi (SPE) ja immunofiksatsiooni (IFE) uuringud, mida kasutatakse haigusega seotud monoklonaalsete immunoglobuliinide (M-proteiini) jälgimiseks, võivad reageerida ka daratumumabile. See võib põhjustada valepositiivseid SPE ja IFE tulemusi IgG kappa-tüüpi müeloomivalgu kandvatel patsientidel, mis mõjutab täieliku ravivastuse esmast hindamist rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumite alusel. Püsiva väga hea osalise ravivastusega patsientide puhul, kui oletatakse daratumumabi mõju analüüsitulemustele, tuleb kaaluda valideeritud daratumumabi-spetsiifilise IFE uuringu kasutamist, et eristada daratumumabi mis tahes püsivatest endogeensetest M-proteiinidest patsiendi seerumis. See hõlbustab täieliku ravivastuse kindlakstegemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal daratumumabiga ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

Rasedus

Daratumumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). DARZALEX'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas daratumumab eritub rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnapiimaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine DARZALEX'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed, mille alusel hinnata daratumumabi võimalikku mõju meeste ja naiste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

DARZALEX ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Daratumumabiga ravitud patsientidel on aga teatatud väsimusest, millega tuleb arvestada autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed ($\geq 20\%$ patsientidest) daratumumabi (nii intravenoosete kui ka subkutaansete ravimvormide) manustamisel kas monoterapiiana või kombinatsioonravis olid IR-d, väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, püreeksia, köha, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, perifeersed tursed, perifeerne neuropaatia, ülemiste hingamisteede infektsioon, lihaste ja luustiku valu ning COVID-19. Tõsisemate kõrvaltoimeteks olid pneumoonia, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, sepsis, kopsuturse, püreeksia, dehüdratsioon, kõhulahtisus, kodade virvendus ja sünnikoop.

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi ohutusprofiil oli sarnane intravenoosse ravimvormi teadaoleva profiiliga, välja arvatud IR-ide väiksem esinemissagedus. III faasi uuringus MMY3012 oli neutropeenia ainus kõrvaltoime, millest DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kasutamisel teatati $\geq 5\%$ suurema esinemissagedusega (13% vs. 8%, vastavalt 3. või 4. aste).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 9 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga või intravenoosse ravimvormiga ravitud patsientidel.

Andmed kajastavad DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kasutamist (1800 mg) 1187 hulgimüeloomiga (*multiple myeloma*, MM) patsiendil. Andmed hõlmavad 260 patsienti III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (MMY3012), kes said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust monoterapiiana, 149 patsienti III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (MMY3013), kes said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (D-Pd), 351 patsienti III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (MMY3014), kes said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd), ja 197 esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsienti, kellele ei olnud algse ravina planeeritud siirdamist või kellele siirdamine ei sobinud III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (MMY3019), kes said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd). Andmed kajastavad ka kolme avatud kliinilist uuringut, milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kas monoterapiiana (N=31, MMY1004 ja MMY1008) ja MMY2040, milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kombinatsioonis kas bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP, n=67), lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd, n=65) või bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd, n=67). Olemas on andmed 193 asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsiendi kohta, kellel on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks ja kellele manustati III faasi randomiseeritud uuringus (SMM3001) monoterapiiana DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi. Lisaks kajastavad andmed ekspositsiooni 193 patsiendil, kellel oli esmaselt diagnoositud AL amüloidoos III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (AMY3001), milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis bortesomiidi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (D-VCd).

Ohutusandmed peegeldavad ka daratumumabi (16 mg/kg) intravenooset manustamist 2324 hulgimüeloomiga patsiendil, kaasa arvatud 1910 patsienti, kes said intravenooselt daratumumabi kombinatsioonis baasraviskeemiga ja 414 patsienti, kes said intravenooselt daratumumabi monoteraapiana. Arvesse on võetud ka turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed.

Esinemissagedused on defineeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 9: Kõrvaltoimed hulgimüeloomi (kaasa arvatud asümptomaatiline hulgimüeloom, mille puhul on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks) ja AL amüloidoosiga patsientidel, kes said ravi intravenoosse daratumumabiga või subkutaanse daratumumabiga

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus	Esinemus (%)	
			Kõik astmed	3. kuni 4. aste
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a	Väga sage	46	3
	COVID-19 ^{a,g}		23	6
	Pneumoonia ^a		19	11
	Bronhiit ^a		14	1
	Kuseteede infektsioon	Sage	7	1
	Sepsis ^a		4	4
	Tsütomegaloviiruse infektsioon ^a	Aeg-ajalt	< 1	< 1 [#]
	B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon ^a		< 1	< 1
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenias ^a	Väga sage	42	36
	Trombotsütopeenias ^a		30	18
	Aneemias ^a		26	11
	Lümfopeenias ^a		12	10
	Leukopeenias ^a		11	6
Immuunsüsteemi häired	Hüpogammaglobulineemias ^a	Sage	3	< 1 [#]
	Anafülaktiline reaktsioon ^b	Harv	-	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemias ^a	Väga sage	10	3
	Vähenenud söögiisu		10	< 1
	Hüperglükeemia	Sage	6	3
	Hüpokaltseemia		6	1
	Dehüdratsioon		2	1 [#]
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Väga sage	17	1 [#]
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia	Väga sage	31	4
	Peavalu		11	< 1 [#]
	Pearinglus	Sage	9	< 1 [#]
	Paresteesia		9	< 1
	Sünkoop		3	2 [#]
Südame häired	Kodade virvendus	Sage	4	1
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ^a	Sage	9	4
	Hüpotensioon ^a		7	1
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha ^a	Väga sage	22	< 1 [#]
	Düspnoe ^a		18	2
	Kopsuturse ^a	Sage	1	< 1
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage	33	5
	Kõhukinnisus		28	1
	Iiveldus		22	1 [#]
	Kõhuvalu ^a		15	1

	Oksendamine		13	1 [#]
	Pankreatiit ^a	Sage	1	< 1
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Väga sage	12	1 [#]
	Kihelus	Sage	6	< 1 [#]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihaste ja luustiku valu ^{a,h}	Väga sage	35	3
	Liigesevalu		14	1
	Lihasspasmid		12	< 1 [#]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Väga sage	24	4
	Perifeersed tursed ^a		24	1
	Pürektsia		22	1
	Asteenia		19	2
	Süstekoha reaktsioonid ^{d,e}		10	0
	Külmavärinad	Sage	8	< 1 [#]
Uuringud	Kehakaalu langus	Sage	7	< 1 [#]
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusioonireaktsioonid ^c			
	Intravenoosne daratumumab ^f	Väga sage	39	5
	Subkutaanne daratumumab ^e	Sage	9	1

[#] Mitte 4. astme kõrvaltoime.

^a Tähistab terminite gruppi.

^b Põhineb turuletulekujärgsetel kõrvaltoimetel.

^c Infusioonireaktsioonid hõlmavad sümptomeid, mis uurija hinnangul olid infusiooni/süstega seotud.

^d Süstekoha reaktsioonid hõlmavad sümptomeid, mis uurijate hinnangul olid daratumumabi süstega seotud.

^e Esinemissagedus põhineb ainult subkutaanse daratumumabi uuringutel (N=1573).

^f Esinemissagedus põhineb ainult intravenoosse daratumumabi uuringutel (N=2324).

^g Esinemissagedus põhineb uuringute MMY3003, MMY3006, MMY3008 ja MMY3013 alamrühmal, kus patsientidele manustati vähemalt üks annus uuringuravimit 1. veebruaril 2020 või pärast seda (alates COVID-19 pandeemia algusest), ja kõigil daratumumabiga ravitud patsientidel uuringutes MMY3014, MMY3019 ja SMM3001 (N= 1177).

^h Lihaste ja luustiku valu hõlmab seljavalu, küljevalu, kubemevalu, lihaste ja luustiku valu rinnus, lihaste ja luustiku valu, lihaste ja luustiku jäikust, müalgia, kaelavalu, mittekardiaalset valu rinnus ja valu jäsemetes.

Märkus. Põhineb 3897 hulgemüeloomi ja AL amüloidooosi patsiendil, kes said ravi intravenoosse daratumumabiga või subkutaanse daratumumabiga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonireaktsioonid (IR-d)

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kliinilistes uuringutes (monoteraapia ja kombinatsioonravid; N= 1573) oli mis tahes astme IR-de esinemissagedus esimese DARZALEX'i süste (1800 mg, 1. nädal) järel 7,5%, 2. nädala süste järel 0,5% ja järgnevate süstete järel 1,3%. 3. ja 4. astme IR-e esines vastavalt 0,8% ja 0,1% patsientidest.

IR-de nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda respiratoorsed sümptomid, nagu ninakinnisus, köha, kurguärritus, allergiline riniit, vilisev hingamine, samuti pürektsia, valu rinnus, kihelus, külmavärinad, oksendamine, iiveldus, hägune nägemine ja hüpotensioon. Esines raskeid reaktsioone, sealhulgas bronhospasm, hüpoksia, düspnoe, hüpertensioon, tahhükardia ja silma kõrvaltoimed (sh soonkesta efusioon, äge müoopia ja äge suletudnurga glaukoom) (vt lõik 4.4).

Süstekoha reaktsioonid (SR-d)

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kliinilistes uuringutes (N= 1573) oli mis tahes astme süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 10,2%. 3. või 4. astme SR-e ei esinenud. Kõige sagedamad (> 1%) SR-d süstekohal olid erüteem ja lööve.

Infektsioonid

Hulgimüeloomiga daratumumabi monoteraapiana saavatel patsientidel oli infektsioonide üldine esinemissagedus DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi rühmas (52,9%) sarnane daratumumabi intravenoosse ravimvormi (50,0%) rühmaga. Ka 3. ja 4. astme infektsioonid esinesid sarnaste esinemissagedustega DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (11,7%) ja daratumumabi intravenoosse ravimvormi (14,3%) puhul. Enamik infektsioonidest allusid ravile ja viisid harva ravi katkestamiseni. Kõigis uuringutes oli kõige sagedamini teatatud 3. või 4. astme infektsiooniks pneumoonia. Aktiivse kontrolliga uuringutes esines ravi katkestamisi infektsioonide tõttu 1...4% patsientidest. Fataalseteks infektsioonideks olid peamiselt pneumoonia ja sepsis.

Intravenoosse daratumumabiga kombinatsioonravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel teatati järgnevalt:

3. või 4. astme infektsioonid:

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide uuringud: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Esmaselt diagnoositud patsientide uuringud: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.

5. astme (letaalsed) infektsioonid:

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide uuringud: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Esmaselt diagnoositud patsientide uuringud: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga kombinatsioonravi saavatel hulgimüeloomiga patsientidel teatati järgnevalt:

3. või 4. astme infektsioonid: DPd: 28%, Pd: 23%; D-VRd (siirdamiseks sobiv): 35%, VRd (siirdamiseks sobiv): 27%; D-VRd (siirdamiseks mittesobiv): 40%, VRd (siirdamiseks mittesobiv): 32%

5. astme (letaalsed) infektsioonid: DPd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (siirdamiseks sobiv): 2%, VRd (siirdamiseks sobiv): 3%; D-VRd (siirdamiseks mittesobiv): 8%, VRd (siirdamiseks mittesobiv): 6%
Võti: D=daratumumab; Vd=bortesomiib-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; Pd=pomalidomiid-deksametasoon; VMP=bortesomiib-melfalaan-prednisoon; VTd=bortesomiib-talidomiid-deksametasoon; VRd=bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon.

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga monoteraapiat saavatel asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientidel, kellel on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks, teatati järgnevalt:

3. või 4. astme infektsioonid: DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm: 16%

5. astme infektsioonid: DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm: 1%

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga kombinatsioonravi saavatel AL amüloidoosiga patsientidel teatati järgnevalt:

3. või 4. astme infektsioonid: D-VCd: 17%, VCd: 10%

5. astme infektsioonid: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Võti: D=daratumumab; VCd=bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon

Hemolüüs

Esineb teoreetiline hemolüüsi risk. Selle ohusignaali suhtes rakendatakse pidevat jälgimist kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsete ohutusandmete hindamisel.

Südame häired ja AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia

Enamikul patsientidest uuringus AMY3001 oli AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia alghetkel (D-VCd 72% vs. VCd 71%). 3. või 4. astme südamehäired esinesid 11% D-VCd patsientidest võrreldes 10%-ga VCd patsientidest, samas kui tõsised südamehäired esinesid vastavalt 16% vs. 13% D-VCd ja VCd patsientidest. Tõsiste südamehäirete, mis esinesid $\geq 2\%$ patsientidest, hulka kuulusid südamepuudulikkus (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), südameseiskus (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) ja kodade virvendus (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Kõigil D-VCd patsientidel, kellel esinesid tõsised või letaalsed südamehäired, oli alghetkel AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia. Võrreldes südamehäirete esinemissagedust kahes ravirühmas, tuleb arvesse võtta pikemat mediaanset ravi

kestust D-VCd ravirühmas võrreldes VCd ravirühmaga (vastavalt 9,6 kuud vs. 5,3 kuud). Üldiste 3. või 4. astme südamehäirete (vastavalt 1,2 vs. 2,3), südamepuudulikkuse (0,5 vs. 0,6), südameseiskuse (0,1 vs. 0,0) ja kodade virvenduse (0,2 vs. 0,1) ekspositsioonile kohandatud esinemissageduse määrad (patsientide arv, kellel on juht 100 riskiga patsiendi-kuu kohta) olid D-VCd harus võrreldavad VCd haruga.

Üldiselt olid surmad uuringu AMY3001 mõlemas rühmas (D-VCd 14% vs. VCd 15%) mediaanse jälgimisperioodiga 11,4 kuud peamiselt põhjustatud AL amüloidoosiga seotud kardiomüopaatiast.

Teised patsientide erirühmad

III faasi uuringus MMY3007 võrreldi D-VMP ravi ja VMP ravi esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine. Ohutusanalüüs alarühma patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), oli kooskõlas üldise populatsiooniga (vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid

Kokku 4553 patsiendist, kes said daratumumabi (n=1615 subkutaanselt, n=2938 intravenoosselt) soovitatavas annuses, olid 38% vanuses 65 kuni vähem kui 75 aastat ning 15% olid 75-aastased või vanemad. Vanuse põhjal üldiseid erinevusi efektiivsuses ei täheldatud. Võrreldes nooremate patsientidega oli vanematel patsientidel tõsiste kõrvaltoimete esinemus suurem. Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide seas (n=1976) olid kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed pneumoonia ja sepsis, mis esinesid sagedamini eakatel (≥ 65 -aastastel). Autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks mittesobivate esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide (n=777) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 75 -aastastel). Autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks sobivate esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide (n=351) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 65 -aastased). Esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele ei olnud algse ravina planeeritud siirdamist või kellele autoloogne tüvirakkude siirdamine ei sobinud (n=197), oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 65 -aastased). Asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientidel, kellel on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks (n=193), oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 65 -aastased). Esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga patsientide (n=193) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime pneumoonia, mis esines sagedamini eakatel (≥ 65 -aastased).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes üleannustamist ei esinenud.

Ravi

Daratumumabi üleannustamisel puudub teadaolev spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ja otsekohe rakendada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, ATC-kood: L01FC01.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab rekombinantset inimese hüaluronidaasi (rHuPH20). rHuPH20 toimib lokaalselt ja lagundab teatud aja jooksul hüaluronaani ((HA), looduslikult esinev glükoaminoglükaan, mida leidub kogu organismis) subkutaanse ruumi ekstratsellulaarses maatriksis, lõhustades sidet kahe suhkru vahel (N-atsetüülglükoosamiin ja glükuroonhape), mis moodustavad HA. rHuPH20 poolväärtusaeg nahas on vähem kui 30 minutit. Hüaluronaani tase subkutaansetes kudedes normaliseerub 24 kuni 48 tunni jooksul tulenevalt hüaluronaani kiirest biosünteesist.

Toimemehhanism

Daratumumab on inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub CD38 proteiiniga. Seda valku ekspresseeritakse mitmesuguste hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajat rakkude pinnal, sealhulgas hulgemüeloomi ja AL amüloidoosi klonaalsetel plasmarakkudel, kuid seda valku toodavad ka teist tüüpi rakud ja koed. CD38 proteiinil on mitmeid funktsioone, näiteks retseptorite poolt vahendatud adhesioon, signaliseeriv ja ensümaatiline aktiivsus.

On tõestatud, et daratumumab inhibeerib võimsalt CD38-t ekspresseerivate kasvajakrakkude kasvu *in vivo*. *In vitro* uuringute alusel käivitab daratumumab mitmeid efektorfunktsioone, mille tulemusena immuunsüsteem tapab kasvajakraku. Need uuringud näitavad, et CD38-t ekspresseerivate pahaloomuliste kasvajat rakkude korral indutseerib daratumumab kasvajakrakkude lüüsumist komplemendist sõltuva tsütotoksilisuse, antikehadest sõltuva rakulise tsütotoksilisuse ja antikehadest sõltuva rakulise fagotsütoosi mehhanismide kaudu. Daratumumabi poolt vahendatud rakkude lüüsimisel vähenevad müeloidset päritolu supressor-rakkude (CD38+MDSCs), reguleerivate T-rakkude (CD38+T_{regs}) ja B-rakkude (CD38+B_{regs}) hulgad. On teada, et sõltuvalt arenguastmest ja aktiivsustasemest ekspresseerivad CD38-t ka T-rakud (CD3+, CD4+ ja CD8+). Ravi ajal daratumumabiga täheldati perifeerses täisveres ja luuüdis märkimisväärt suurenemist CD4+ ja CD8+ T-rakkude absoluutarvudes ja protsentuaalses osakaalus lümfotsüütidest. T-raku retseptori DNA järjestamisel leidis lisaks kinnitust, et ravi ajal daratumumabiga suurenes T-raku klonaaalsus. See viitab immunomoduleerivale toimele, mis aitab saavutada kliinilist ravivastust.

Daratumumab indutseeris *in vitro* apoptoosi pärast Fc-vahendatud ristidestamist. Lisaks sellele moduleeris daratumumab CD38 ensümaatilist aktiivsust, inhibeerides ensüüm tsüklaasi aktiivsust ja stimuleerides hüdrolaasi aktiivsust. Nende *in vitro* toimete olulisus kliinilisel kasutamisel ning nende mõju kasvaja kasvamisele ei ole päris selge.

Farmakodünaamilised toimed

Loomulikud tapjarakud (natural killer, NK) ja T-rakkude hulk

On teada, et NK rakud ekspresseerivad suurtes kogustes CD38 ning on vastuvõtlikud daratumumabi poolt vahendatud rakkude lüüsimisele. Ravi ajal daratumumabiga täheldati perifeerses täisveres ja luuüdis kõigi NK rakkude (CD16+CD56+) ning aktiveeritud (CD16+CD56^{dim}) NK rakkude absoluutarvude ja protsentuaalse osakaalu vähenemist. Ravieelne NK rakkude hulk ei omanud siiski ilmset seost kliinilise ravivastusega.

Immunogeensus

Monoteraapia ja kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes subkutaanse daratumumabiga ravitud hulgemüeloomi (kaasa arvatud asümptomaatiline hulgemüeloom, mille korral on suur risk hulgemüeloomi arenemiseks) ja AL amüloidoosiga patsientidel tekkisid vähem kui 1% patsientidest ravitekked daratumumabi-vastased antikehad ja 8 patsiendi analüüsid olid positiivsed neutraliseerivate antikehade suhtes.

Hulgimüeloomi (kaasa arvatud asümptomaatilise hulgimüeloomi, mille korral on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks) ja AL amüloidoosiga patsientidest oli kas monoteraapiat DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga või kombinatsioonravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga saanud patsientidel kliinilistes uuringutes ravitekkeliste rHuPH20-vastaste antikehade esinemus 8,9% (133/1491) ja 1 patsiendi analüüs oli positiivne neutraliseerivate antikehade suhtes. rHuPH20-vastaste antikehade olemasolu ilmselt ei mõjutanud daratumumabi ekspositsiooni. Pärast ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga tekkinud daratumumabi-vastaste või rHuPH20-vastaste antikehade arenemise kliiniline tähendus on teadmata.

Kliiniline kogemus DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega (subkutaanne ravimvorm)

Monoteraapia – retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom

MMY3012 oli avatud randomiseeritud III faasi mittehalevuse uuring, milles võrreldi efektiivsust ja ohutust ravimisel DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega (1800 mg) võrreldes intravenoosse daratumumabiga (16 mg/kg) retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud vähemalt 3 ravirida, kaasa arvatud proteasoomi inhibiitori (PI) ja immunomoduleeriva toimeainega (IMiD), või kes olid topelt refraktaarsed PI ja IMiD suhtes. Ravi jätkati kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või haiguse progressioonini.

Kokku randomiseeriti 522 patsienti: 263 DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi rühma ja 259 intravenoosse daratumumabi rühma. Ravielsed demograafilised ja haiguse omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik: 33...92 aastat), 55% olid mehed ja 78% euroopiidsest rassist. Patsientide kehakaalu mediaan oli 73 kg (vahemik: 29...138 kg). Patsientide eelnevate raviridade mediaan oli 4. Kokku 51% patsientidest oli eelnevalt läbinud autoloogse tüvirakkude siirdamise (ASCT), 100% patsientidest oli eelnevalt saanud ravi nii PI(de) kui ka IMiD(de)-ga ning enamik patsientidest olid eelnenud süsteemse ravi suhtes refraktaarsed, kaasa arvatud PI ja IMiD (49%).

Uuring vastas kaas-põhitulemusnäitajatele, milleks olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) IMWG ravivastuse kriteeriumite järgi (tabel 10) ja maksimaalne annustamiseelne C_{min} 3. tsükli 1. päeval (vt lõik 5.2).

Tabel 10: Uuringu MMY3012 põhitulemused

	Subkutaanne daratumumab (N= 263)	Intravenoosne daratumumab (N= 259)
Põhitulemusnäitaja		
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Ravivastuste määrade suhe (95% CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR või parem, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Osaline ravivastus (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Teised tulemusnäitajad		
Infusioonireaktsioonide määr, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Progressioonivaba elulemus, kuud		
Mediaan (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Riskitiheduste suhe (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus < 0,0001 mittehalevuse hüpoteesi Farrington-Manningi testis.

^c Põhineb ohutuspopulatsioonil. P-väärtus < 0,0001 Cochran-Mantel-Haenszeli hii-ruut testis.

Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 29,3 kuud oli OS mediaan DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi harus 28,2 kuud (95% CI: 22,8; NE) ja intravenoosse daratumumabi harus 25,6 kuud (95% CI: 22,1; NE).

Ohutuse ja talutavuse tulemused, kaasa arvatud väiksema kehakaaluga patsientidel, olid kooskõlas DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi ja intravenoosse daratumumabi teadaoleva ohutusprofiiliga.

Modifitseeritud CTSQ – patsiendi poolt teatatud tulemuse küsimustik, mille abil hinnatakse patsiendi rahulolu oma raviga – tulemused näitasid, et DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi saanud patsientide rahulolu oma raviga oli suurem võrreldes intravenoosset daratumumabi saanud patsientidega. Samas on avatud uuringud kallutatud.

Hulgimüeloomi kombinatsioonravi

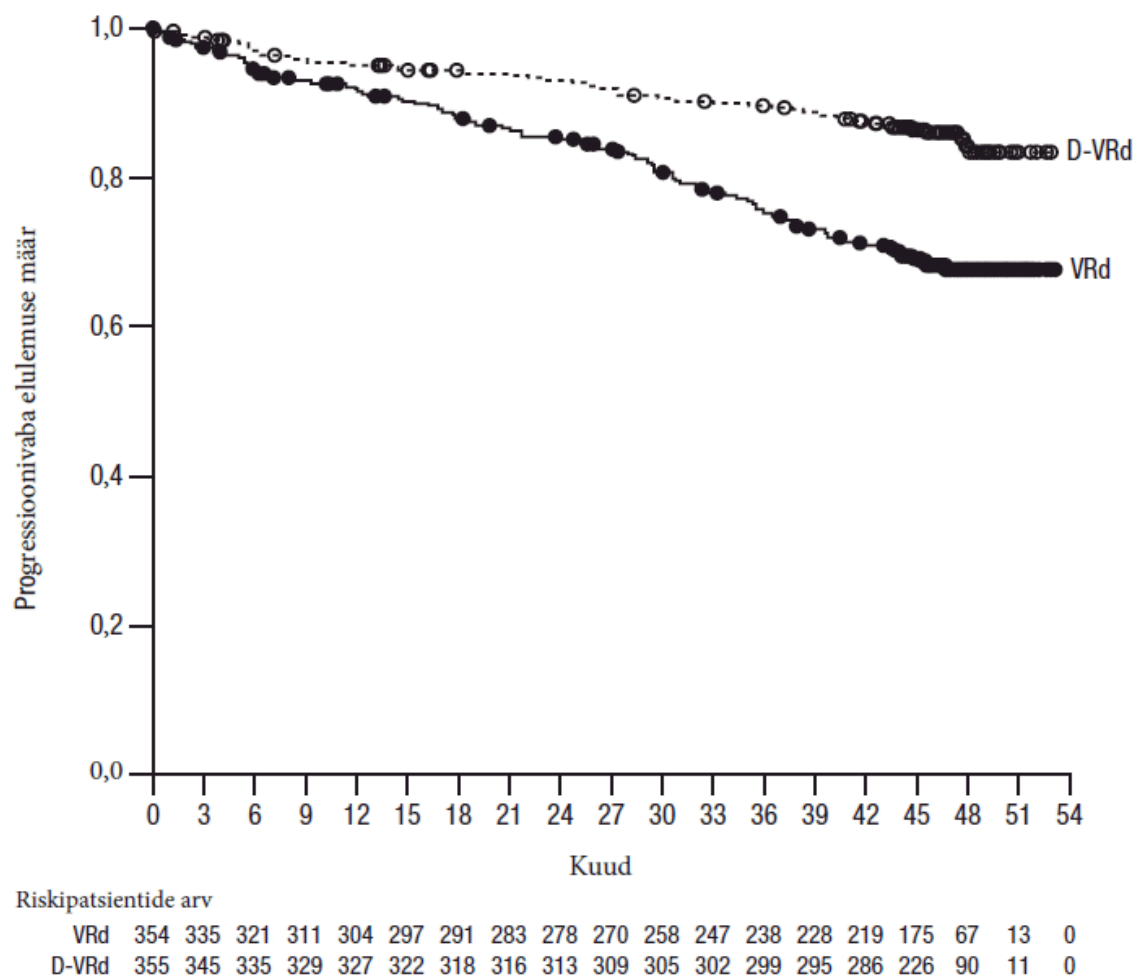
Kombinatsioonravi bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (VRd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

Uuring MMY3014 oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, milles võrreldi induktsioon- ja konsolidatsioonravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg) kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd), millele järgnes säilitusravi DARZALEX'iga kombinatsioonis lenalidomiidiga, ning ravi bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (VRd), millele järgnes säilitusravi lenalidomiidiga. Uuringus osalesid 70-aastased ja nooremad patsiendid, kellel oli esmaselt diagnoositud hulgimüeloom ja kellele sobis ASCT, kuni dokumenteeritud haiguse progredieerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Enne ravi oli lubatud erakorraline lühike ravikuur kortikosteroidiga (ekvivalentne deksametasooniga 40 mg ööpäevas maksimaalselt 4 päeva). Patsientidele manustati DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi (1800 mg) subkutaanselt üks kord nädalas 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 8, 15 ja 22 ning seejärel jätkati manustamist üks kord iga kahe nädala järel 3. kuni 6. tsükli päevadel 1 ja 15. Säilitusraviks (alates 7. tsüklist) said patsiendid DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi (1800 mg) üks kord iga nelja nädala järel. Patsiendid, kes saavutasid MRD-negatiivsuse, mis püsis 12 kuud, ning olid saanud säilitusravi vähemalt 24 kuud, lõpetasid ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg). Bortesomiibi manustati subkutaanse (s.c.) süstena annuses 1,3 mg/m² kehapindala kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul korduvate 28-päevaste (4-nädalaste) tsüklite 1...6 päevadel 1, 4, 8 ja 11. Lenalidomiidi manustati suukaudselt annuses 25 mg ööpäevas 1. kuni 6. tsükli päevadel 1 kuni 21. Säilitusraviks (alates 7. tsüklist) said patsiendid 10 mg lenalidomiidi ööpäevas iga tsükli päevadel 1 kuni 28 (pidevalt) kuni haiguse dokumenteeritud progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Deksametasooni manustati (suukaudselt või intravenoosselt) annuses 40 mg 1. kuni 6. tsükli päevadel 1 kuni 4 ja 9 kuni 12. DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) süstimise päevadel manustati deksametasooni annus suukaudselt või intravenoosselt eelravimina enne süstitava ravimpreparaadi manustamist. Bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni annuseid kohandati vastavalt tootja ravimiteabele.

Kokku randomiseeriti 709 patsienti: 355 D-VRd harusse ja 354 VRd harusse. Raveelsed demograafilised ja haiguse omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 60 (vahemik: 31...70 aastat). Enamik oli meessoost (59%), 64% ECOG sooritusvõime skooriga 0, 31% ECOG sooritusvõime skooriga 1 ja 5% ECOG sooritusvõime skooriga 2. Lisaks oli 51%-l ISS I staadiumi, 34%-l ISS II staadiumi, 15%-l ISS III staadiumi haigus; 75%-l oli standardne tsütogeneetiline risk, 22%-l kõrge tsütogeneetiline risk (del17p, t[4;14], t[14;16]) ja 3%-l määramata tsütogeneetiline risk.

Progressioonivaba elulemuse (PFS) esmane analüüs uuringus MMY3014 jälgimisperioodiga 47,5 kuud näitas PFS-i paranemist D-VRd harus võrreldes VRd haruga (HR=0,42; 95% CI: 0,30; 0,59; p < 0,0001). PFS-i mediaan ei saanud kummaski harus.

Joonis 1: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3014



Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3014 on esitatud allpool tabelis 11.

Tabel 11: Efektiivsustulemused uuringus MMY3014^a

	D-VRd (n= 355)	VRd (n= 354)	Šansside suhe (95% CI) ^d
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	343 (96,6%)	332 (93,8%)	
Range täielik ravivastus (sCR)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	
Täielik ravivastus (CR)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Osaline ravivastus (PR)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
CR või parem (sCR+CR)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11; 4,65)
95% CI (%)	(84,0%; 91,1%)	(65,0%; 74,8%)	
P-väärtus ^b			< 0,0001
Üldine MRD negatiivsete määr^{a,c}	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47; 4,69)
95% CI (%)	(70,4%; 79,6%)	(42,2%; 52,8%)	
P-väärtus ^b			< 0,0001

D-VRd=daratumumab-bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon; VRd=bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon;
MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist

^c Patsiendid, kes saavutasid nii MRD-negatiivsuse (lävend 10^{-5}) kui ka CR või parema

^d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelites

Kombinatsioonravi bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (VRd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele ei olnud algse ravina planeeritud ASCT-d või kellele ASCT ei sobinud

Uuring MMY3019 oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, milles võrreldi ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg) kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd) võrreldes bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni raviga (VRd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel, kellele ei olnud algse ravina planeeritud ASCT-d või kellele ASCT ei sobinud. Enne ravi oli lubatud erakorraline lühike ravikuur kortikosteroidiga (ekvivalentne deksametasooniga 40 mg ööpäevas maksimaalselt 4 päeva). Patsientidele manustati DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi (1800 mg) subkutaanselt üks kord nädalas 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 8 ja 15 ning seejärel jätkati manustamist üks kord iga kolme nädala järel 3. kuni 8. tsükli jooksul ja üks kord iga nelja nädala järel 9. tsükli jooksul ja edaspidi kuni dokumenteeritud haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapindala kohta kaks korda nädalas (päevad 1, 4, 8 ja 11) korduvate 21-päevaste (3-nädalased) tsüklite 1 kuni 8 jooksul. Lenalidomiidi manustati suukaudselt 25 mg ööpäevas 1. kuni 8. tsükli päevadel 1 kuni 14 ning 9. ja järgnevate tsüklite päevadel 1...21. Deksametasooni manustati suukaudselt 20 mg iga 21-päevase (3-nädalane) tsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 tsüklite 1 kuni 8 jooksul ning 9. tsükli ja sellele järgnevate 28-päevaste (4-nädalased) tsüklite päevadel 1, 8, 15 ja 22. DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) süstimise päevadel manustati deksametasooni annus suukaudselt või intravenoosselt eelravimina enne süstitava ravimpreparaadi manustamist. Bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni annuseid kohandati vastavalt tootja ravimiteabele.

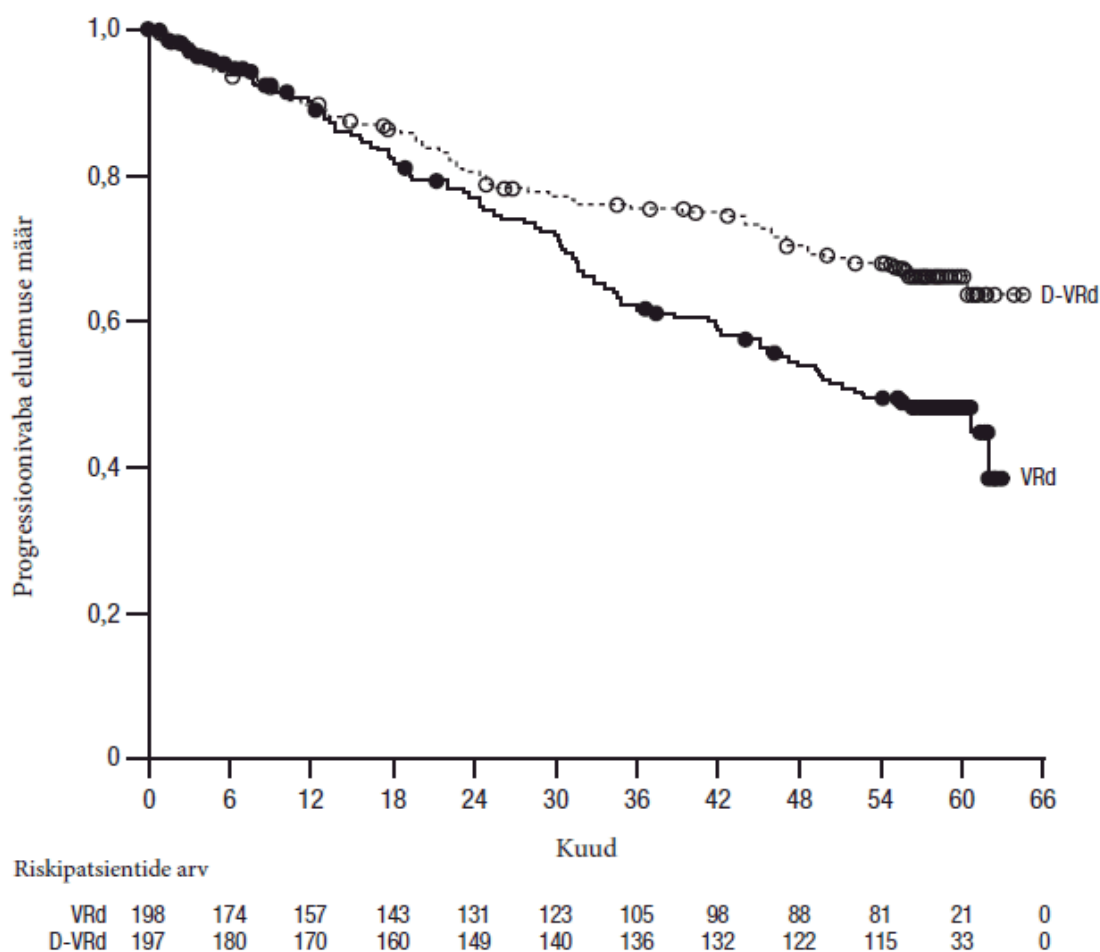
Kokku randomiseeriti 395 patsienti: 197 D-VRd harusse ja 198 VRd harusse. Raviüksused demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 70 (vahemik: 31 kuni 80 aastat). Viiskümmend protsenti olid meessoost, 39%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0; 51%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1 ja 9%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 2. Kaheksateist protsenti olid alla 70-aastased, siirdamiseks mittesobivad, ning 27% olid alla 70-aastased, kellel siirdamine oli edasi lükatud. Lisaks sellele oli 34%-l ISS I staadiumi, 38%-l ISS II staadiumi, 28%-l ISS III staadiumi haigus, 75%-l oli standardne tsütogeneetiline risk, 13%-l oli kõrge tsütogeneetiline risk (del17p, t[4;14], t[14;16]) ning 11%-l oli määramata tsütogeneetiline risk.

Uuringu MMY3019 MRD esmases analüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 22,3 kuud näidati üldise MRD negatiivsete määra paranemist (NGS 10⁻⁵ või vähem) patsientidel, kes saavutasid CR või parema ravivastuse D-VRd harus, võrreldes VRd haruga. Üldised MRD negatiivsete määrad olid 53,3% (95% CI: 46,1; 60,4) D-VRd harus ja 35,4% (95% CI: 28,7; 42,4) VRd harus (šansside suhe [D-VRd versus VRd] 2,07, 95% CI: 1,38; 3,10; p=0,0004).

Esmase MRD analüüsi ajal täheldati üldise CR või parema ravivastuse määra paranemist D-VRd harus võrreldes VRd haruga. Üldised CR või parema ravivastuse määrad olid 76,6% (95% CI: 70,1; 82,4) D-VRd harus ja 59,1% (95% CI: 51,9; 66,0) VRd harus (šansside suhe [D-VRd versus VRd] 2,31; 95% CI: 1,48; 3,60; p=0,0002).

Uuringu MMY3019 PFS-i vaheanalüüsis jälgimisperioodi mediaaniga 39 kuud näidati PFS-i paranemist D-VRd harus võrreldes VRd haruga (HR=0,61; 95% CI: 0,42; 0,90; p=0,0104). PFS-i mediaani ei saavutatud kummaski harus. PFS-i lõppanalüüsis, kui PFS-i andmed olid täielikud, oli ravi mõju PFS-ile paranenud riskitiheduste suhtega 0,57 (95% CI: 0,41; 0,79). D-VRd harus PFS-i mediaani ei saavutatud, VRd harus oli see 52,6 kuud.

Joonis 2: PFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringu MMY3019 lõppanalüüsis



PFS-i vaheanalüüsi ajal täheldati D-VRd harus võrreldes VRd haruga paranemist üheaastases püsivas MRD negatiivsete määras (NGS 10^{-5} või vähem) patsientidel, kes saavutasid CR või parema tulemuse. Püsivad MRD negatiivsete määrad olid 42,6% (95% CI: 35,6; 49,9) D-VRd harus ja 25,3% (95% CI: 19,4; 31,9) VRd harus (šansside suhe [D-VRd versus VRd] 2,18, 95% CI: 1,42; 3,34; $p=0,0003$).

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3019 on esitatud allpool tabelis 12.

Tabel 12: PFS-i lõppanalüüsi efektiivsustulemused uuringus MMY3019^a

	D-VRd (n= 197)	VRd (n= 198)
Üldine MRD negatiivsete määr ^b	120 (60,9%)	78 (39,4%)
Šansside suhe (95% CI) ^c	2,37 (1,58; 3,55)	
Püsiv MRD negatiivsete määr ^d	96 (48,7%)	52 (26,3%)
Šansside suhe (95% CI) ^c	2,63 (1,73; 4,00)	
Üldine CR või parem (sCR+CR)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
Šansside suhe (95% CI) ^c	2,73 (1,71; 4,34)	
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Range täielik ravivastus (sCR)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Täielik ravivastus (CR)	32 (16,2%)	34 (17,2%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Osaline ravivastus (PR)	8 (4,1%)	12 (6,1%)

D-VRd=daratumumab-bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon; VRd=bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall

- ^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, jälgimisperioodi mediaan 59 kuud
- ^b Patsiendid, kes saavutasid nii MRD-negatiivsuse (lävend 10^{-5} või vähem) kui ka CR või parema ravivastuse
- ^c Kasutatud on Manteli-Haenszeli hinnangut ühisele suhtele stratifitseeritud tabelites. Stratifikatsioonitegurid on: ISS staadium (I, II, III), vanus/sobivus siirdamiseks (< 70-aastased mittesobivad või < 70-aastased siirdamisest keeldunud või ≥ 70-aastased) randomiseerimise järgi. Šansside suhe > 1 näitab D-VRd paremust.
- ^d Püsivat MRD negatiivsust määratleti kui MRD negatiivsete määra, mida kinnitati vähemalt 1-aastase vahe järel, ilma et vahepeal oleks esinenud MRD positiivsust.

Hulgimüeloomi kombinatsioonravi

MMY2040 oli avatud uuring 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks:

- kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiaga (MM) patsientidel, kellele ei sobi siirdamine. Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas esimese 6-nädalase tsükli nädalatel 1, 2, 4 ja 5 (1. tsüklil; 8 annust), seejärel üks kord nädalas veel kaheksa 6-nädalase tsükli nädalatel 1, 2, 4 ja 5 (tsüklid 2...9; 4 annust tsükli kohta). Melfalaani annus 9 mg/m² ja prednisooni annus 60 mg/m² manustati suukaudselt üheksa 6-nädalase tsükli päevadel 1 kuni 4 (tsüklid 1...9). DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga jätkati kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.
- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd) retsitiveerunud või refraktaarse MM-ga patsientidel. Lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste [4-nädalaste] tsüklite päevadel 1...21) manustati koos väikese annuse deksametasooniga, 40 mg nädalas (või vähendatud annus 20 mg nädalas patsientidele, kes olid > 75-aastased või kelle KMI oli < 18,5). DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga jätkati kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.
- kombinatsioonis bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd) esmaselt diagnoositud MM-ga patsientidel, kellele sobib siirdamine. Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas 1. ja 2. nädalal. Lenalidomiidi manustati suukaudselt annuses 25 mg üks kord ööpäevas päevadel 1...14; väike annus deksametasooni manustati annuses 40 mg nädalas 3-nädalaste tsüklitena. Ravi kestus oli kokku 4 tsüklit.

Kokku kaasati 199 patsienti (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Efektiivsustulemused määrati arvutialgoritmiga IMWG kriteeriumite järgi. Uuring vastas põhitulemusnäitajale ORR D-VMP ja D-Rd puhul ja põhitulemusnäitajale VGPR või parem D-VRd puhul (vt tabel 13).

Tabel 13: Efektiivsustulemused uuringus MMY2040

	D-VMP (n= 67)	D-Rd (n= 65)	D-VRd (n= 67)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI (%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Range täielik ravivastus (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Täielik ravivastus (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Osaline ravivastus (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR või parem (sCR+CR+VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI (%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP=daratumumab-bortesomiib-melfalaan-prednisoon; D-Rd=daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon; D-VRd=daratumumab-bortesomiib-lenalidomiid-deksametasoon; daratumumab=DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm; CI=usaldusintervall.

^a Põhineb ravitud patsientidel.

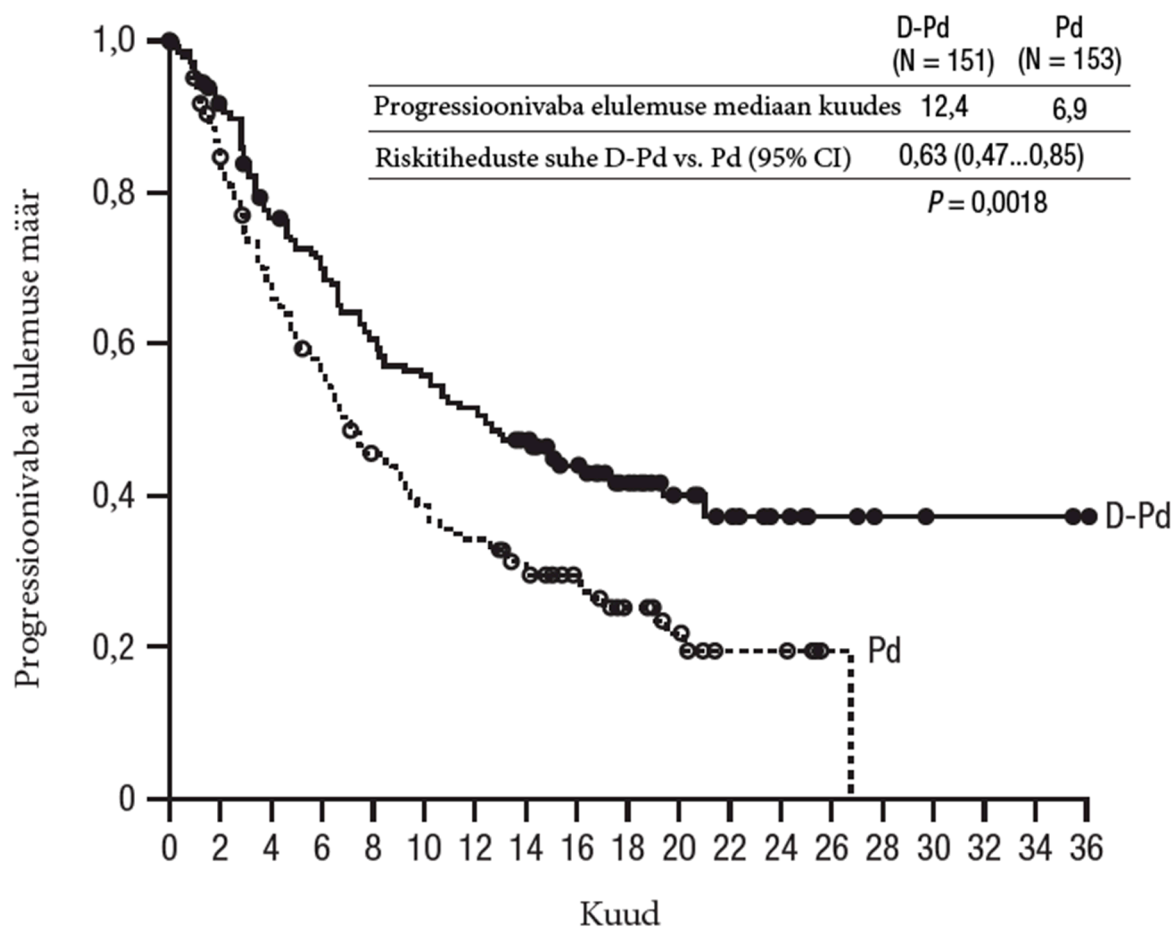
Kombinatsioonravi pomalidomiidi ja deksametasooniga (Pd)

Uuringus MMY3013, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg) kombinatsioonis pomalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (D-Pd), pomalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Pd) hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva raviliini lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitoriga (PI). Pomalidomiidi (4 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste [4-nädalased] tsüklite päevadel 1...21) manustati koos väikese annuse suukaudse või intravenoosse deksametasooni annusega 40 mg nädalas (või > 75-aastastel patsientidel vähendatud annuses 20 mg nädalas). DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi manustamispäevadel manustati 20 mg deksametasooni premedikatsiooni ravimpreparaadina ja ülejäänud annus manustati manustamisele järgneval päeval. Patsientidele, kes said deksametasooni vähendatud annuses, manustati kogu 20 mg annus DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi premedikatsiooni ravimpreparaadina. Pomalidomiidi ja deksametasooni annuseid kohandati tootjapoolse ravimiteabe alusel. Ravi jätkati mõlemas ravirühmas kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 304 patsienti: 151 D-Pd harusse ja 153 Pd harusse. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli dokumenteeritud haiguse progressiooni tõendid eelmise ravirežiimi ajal või selle järel. Uuringust arvati vastavalt pomalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttele välja patsiendid, kellel oli eelneva ravi jooksul ≥ 3 . astme lööve. Algtaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 67 (vahemik 35...90) aastat, kusjuures 18% patsientidest olid ≥ 75 -aastased, 53% olid meessoost ja 89% valgenahalised. Patsiendid olid saanud mediaanselt 2 eelnevat raviliini. Kõik patsiendid olid saanud eelnevalt ravi proteasoomi inhibiitoriga (PI) ja lenalidomiidiga ning 56% patsientidest said eelnevat tüvirakkude siirdamist (ASCT). Üheksakümmend kuus protsenti (96%) patsientidest sai eelnevalt ravi bortesomiibiga. Enamik patsientidest olid refraktaarsed lenalidomiidi (80%), PI (48%) või mõlema immunomodulaatori ja PI suhtes (42%). Üksteist protsenti patsientidest said 1 eelneva raviliini; kõik olid refraktaarsed lenalidomiidi suhtes ja 32,4% olid refraktaarsed nii lenalidomiidi kui PI suhtes. Efektiivsust hinnati progressioonivaba elulemuse (PFS) järgi vastavalt Rahvusvahelise Müeloomi Töörupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumidele.

PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 16,9 kuud uuringus MMY3013 näitas statistiliselt olulist paranemist D-Pd harus võrreldes Pd haruga; PFS mediaan oli 12,4 kuud D-Pd harus ja 6,9 kuud Pd harus (HR [95% CI]: 0,63 [0,47, 0,85]; p-väärtus = 0,0018), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 37% võrra D-Pd-ga ravitud patsientidel võrreldes Pd patsientidega.

Joonis 3: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3013



Riskipatsientide arv

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	1

Viidi läbi täiendav plaanitud OS-i järelanalüüs pärast jälgimisperioodi mediaaniga 39,6 kuud. OS-i 57% küpsusega oli OS-i mediaan D-Pd harus 34,4 kuud ja Pd harus 23,7 kuud (HR [95% CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3013 on esitatud allpool tabelis 14.

Tabel 14: Efektiivsustulemused uuringus MMY3013^a

	D-Pd (n= 151)	Pd (n= 153)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
P-väärtus ^b	< 0,0001	
Range täielik ravivastus (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Täielik ravivastus (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Osaline ravivastus (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
MRD negatiivsuse määr^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
P-väärtus ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomiid-deksametasoon; Pd=pomalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus (*minimal residual disease*); CI= usaldusintervall.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii ruut testist, mis on kohandatud stratitseerimistegurite järgi.

^c MRD negatiivsuse määr põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil piirväärtusega 10^{-5} .

^d p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

Ravile allunudel oli mediaanne aeg ravivastuseni 1 kuu (vahemik: 0,9 kuni 9,1 kuud) D-Pd rühmas ja 1,9 kuud (vahemik: 0,9 kuni 17,3 kuud) Pd rühmas. Ravivastuse mediaanset kestust ei saavutatud D-Pd rühmas (vahemik: 1 kuni 34,9+ kuud) ja see oli 15,9 kuud (vahemik: 1+ kuni 24,8 kuud) Pd rühmas.

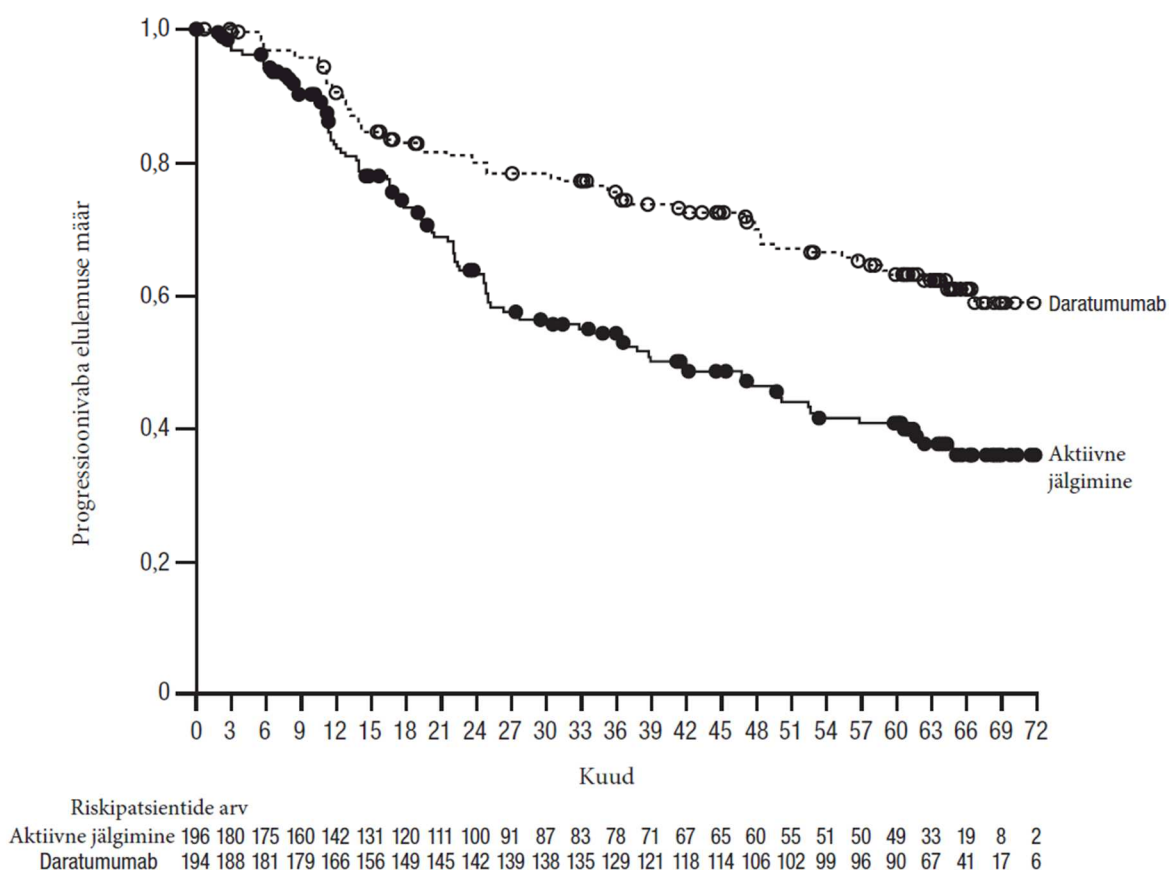
Monoteraapia – asümptomaatiline hulgmüeloom, mille korral on suur risk hulgmüeloomi arenemiseks

Avatud randomiseeritud III faasi uuringus SMM3001 võrreldi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg) ravi efektiivsust ja ohutust aktiivse jälgimisega asümptomaatilise hulgmüeloomiga patsientidel, kellel oli suur risk hulgmüeloomi arenemiseks. Raviharusse randomiseeritud patsientidele manustati subkutaanselt DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi (1800 mg) üks kord nädalas (1., 8., 15. ja 22. päeval) 1. ja 2. tsükli jooksul ja seejärel iga 2 nädala järel (1. ja 15. päeval) 3. kuni 6. tsükli jooksul ning edaspidi iga 4 nädala järel kuni 39 tsükli jooksul või kuni 36 kuu jooksul või kuni haiguse kinnitatud progressioonini.

Kokku randomiseeriti 390 patsienti: 194 DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi harusse ja 196 aktiivse jälgimise harusse. Algtaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes harus sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 31...86 aastat); 12% olid ≥ 75 -aastased; 48% olid mehed; 83% europiidest rassist, 8% asiaadid ja 3% afroameeriklased. Kaheksakümne kolmel protsendil oli ECOG sooritusvõime skoor 0 ja 17%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1. Luuüdi plasmarakkude sisalduse protsendi mediaan oli 20% ja aja mediaan alates asümptomaatilise hulgmüeloomi esmase diagnoosimise kuupäevast kuni randomiseerimiseni oli 0,7 aastat. Kaheksakümnel protsendil patsientidest oli vähem kui 3 hulgmüeloomi progressiooniga seotud riskitegurit. Riskitegurid olid järgmised: M-proteiin seerumis ≥ 30 g/l; IgA SMM; immunoparees koos 2 mitteseotud immunoglobuliini isotüübi vähenemisega; seotud/mitteseotud vabade kergete ahelate (*free light chain, FLC*) määr seerumis ≥ 8 ja < 100 , klonaalsed luuüdi plasmarakud (*bone marrow plasma cells, BMPC*) $> 50\%$ kuni $< 60\%$ koos mõõdetava haigusega. Uuringusse SMM3001 kaasamiseks sobivatel patsientidel pidi olema vähemalt üks neist riskiteguritest ja BMPC $\geq 10\%$. Üheksateistkümnel protsendil patsientidest oli M-proteiin seerumis ≥ 30 g/l, 25%-l oli IgA SMM, 60%-l oli immunoparees koos 2 mitteseotud immunoglobuliini isotüübi vähenemisega, 72%-l oli seerumi seotud/mitteseotud FLC määr ≥ 8 ja < 100 ning 3%-l olid klonaalsed BMPC-d $> 50\%$ kuni $< 60\%$ koos mõõdetava haigusega.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli PFS sõltumatu hindamiskomitee (IRC) hinnangul. PFS-i Kaplani-Meieri kõver on esitatud joonisel 4 ja uuringu SMM3001 efektiivsustulemused on esitatud allpool tabelis 15.

Joonis 4: PFS-i Kaplani-Meieri kõver uuringus SMM3001



Tabel 15: Efektiivsustulemused uuringust SMM3001^a

	DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm (n= 194)	Aktiivne jälgimine (n= 196)	Šansside suhe (95% CI) ^b
Progressioonivaba elumuse (PFS), kuud^c			
Mediaan (95% CI)	NE (66,7...NE)	41,5 (26,4...53,3)	
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,49 (0,36; 0,67)		
P-väärtus ^d	< 0,0001		
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR), n(%)^a	123 (63,4%)	4 (2,0%)	83,80 (29,69; 236,54), p < 0,0001
Range täielik ravivastus (sCR)	5 (2,6%)	0	
Täielik ravivastus (CR)	12 (6,2%)	0	
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	41 (21,1%)	2 (1,0%)	
Osaline ravivastus (PR)	65 (33,5%)	2 (1,0%)	

CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b Kasutatud on Manteli-Haenszeli hinnangut šansside suhte stratifitseerimata tabelites.

^c Jälgimisperioodi mediaan oli 65,2 kuud.

^d p-väärtus põhineb stratifikatsiooniteguri järgi stratifitseeritud logaritmisel astaktestil.

Kombinatsioonravi bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga AL amüloidoosiga patsientidel
Uuringus AMY3001, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi esmaselt diagnoositud süsteemse AL amüloidoosiga patsientide ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) ning bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga

(D-VCd), raviga eraldi bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (VCd). Randomiseerimine stratifitseeriti AL amüloidoosi Südame Staadiumide Süsteemi (*Cardiac Staging System*) alusel, riikide alusel, mis tüüpiliselt pakuvad autoloogseid tüvirakke (ASCT) AL amüloidoosiga patsientidele, ning neerufunktsiooni alusel.

Kõigil uuringusse AMY3001 kaasatud patsientidel oli esmaselt diagnoositud AL amüloidoos vähemalt ühe mõjutatud elundiga, mõõdetav hematoloogiline haigus, Südame Staadium I...IIIA (Euroopa Mayo Modifikatsiooni 2004 Südame Staadiumide alusel) ja NYHA klass I...IIIA. Uuringust arvati välja NYHA klass IIIB ja IV patsiendid.

Iganädalaselt manustati bortesomiibi (s.c.; 1,3 mg/m² kehapindala kohta), tsüklofosfamiidi (suu kaudu või i.v.; 300 mg/m² kehapindala kohta; maksimaalne annus 500 mg) ja deksametasooni (suu kaudu või i.v.; 40 mg või vähendatud annuses 20 mg > 70-aastastele patsientidele või patsientidele kehamassiindeksiga [KMI] < 18,5, või neile, kellel on hüpovoleemia, halvasti ravile alluv suhkurtõbi või eelnev talumatus steroidravi suhtes) korduvate 28-päevaste [4-nädalased] tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. DARZALEX'i manustamispäeval manustati 20 mg deksametasooni premedikatsiooni ravimpreparaadina ja ülejäänud annus manustati DARZALEX'i manustamisele järgneval päeval. Bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni manustati mõlemas raviharus kuue 28-päevase [4-nädalased] tsükliks, samas kui ravi DARZALEX'iga jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, järgneva ravi alguseni või maksimaalselt 24 tsükliks (~2 aastat) alates uuringuravi esimesest annusest. Bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni annuseid kohandati tootjapoolse ravimiteabe alusel.

Kokku randomiseeriti 388 patsienti: 195 D-VCd harusse ja 193 VCd harusse. Algaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Enamikul patsientidest (79%) oli lambda-vaba kerge ahelaga haigus. Patsientide vanuse mediaan oli 64 (vahemik 34...87) aastat; seejuures 47% patsientidest olid ≥ 65-aastased; 58% olid meessoost; 76% valgenahalised, 17% asiaadid ja 3% afroameeriklased; 23%-l oli AL amüloidoosi kliiniline südamehaiguse I staadium, 40%-l II staadium, 35%-l IIIA staadium ja 2%-l IIIB staadium. Kõigil patsientidel oli üks mõjutatud elund või enam, ja mõjutatud elundite arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...6) ning 66%-l patsientidest oli mõjutatud 2 elundit või enam. Elutähtsate elundite haaratus oli järgmine: 71% süda, 59% neerud ja 8% maks. Uuringust arvati välja 2. astme sensoorse või 1. astme valuliku perifeerse neuropaatiaga patsiendid. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli täieliku hematoloogilise vastuse (*hematologic complete response*, HemCR) määr, nagu on määratud Sõltumatu Läbivaatamiskomisjoni (*Independent Review Committee*) hinnangul Rahvusvaheliste Konsensuskriteeriumide (*International Concensus Criteria*) alusel. Uuringus AMY3001 tõestati HemCR paranemist D-VCd harus võrreldes VCd haruga. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 16.

Tabel 16: Efektiivsustulemused uuringus AMY3001^a

	D-VCd (n= 195)	VCd (n= 193)	P väärtus
Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
Väga hea osaline ravivastus (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Osaline ravivastus (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b
Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus (<i>Major organ deterioration progression-free survival</i> , MOD-PFS), riskitiheduste suhe 95% CI ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon; VCd=bortesomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon; CI=usaldusintervall.

^a Kõik tulemused planeeritud analüüsist pärast jälgimisperioodi mediaaniga 11,4 kuud, põhinedes ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii ruut testist.

^c MOD-PFS on defineeritud kui hematoloogiline progressioon, elutähtsate elundite (süda või neerud) seisundi halvenemine või surm.

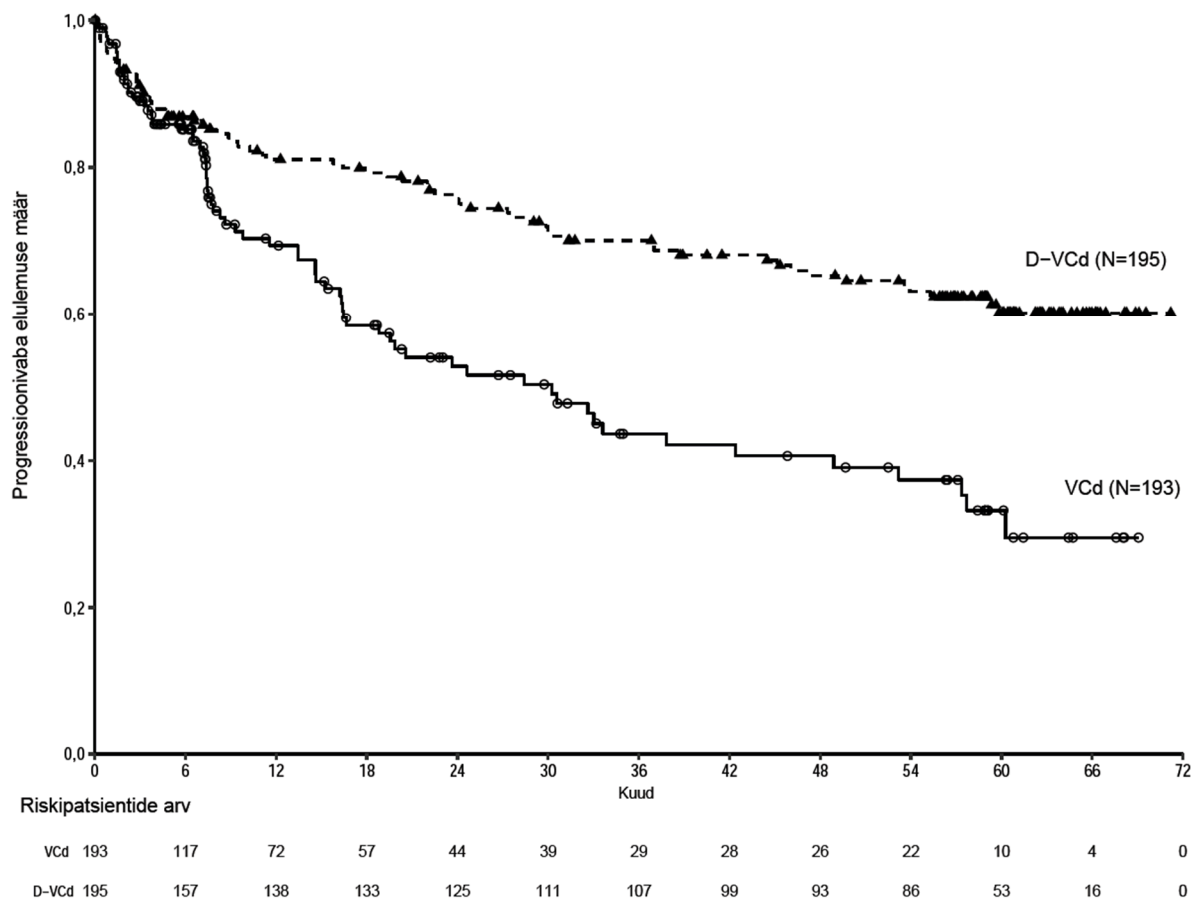
^d Nominaalne p-väärtus kaalutud logaritmilise astaktesti pöördvõrdelise tõenäosuse tsenseerimise põhjal.

Mediaanse jälgimisperioodiga 11,4 kuud oli ravile allunudel mediaanne aeg HemCR-ini 60 päeva (vahemik: 8 kuni 299 päeva) D-VCd rühmas ja 85 päeva (vahemik: 14 kuni 340 päeva) VCd rühmas. Aja mediaan VGPR või parema ravivastuseni oli 17 päeva (vahemik: 5 kuni 336 päeva) D-VCd rühmas ja 25 päeva (vahemik: 8 kuni 171 päeva) VCd rühmas. HemCR-i mediaanset kestust ei saavutatud kummaski rühmas.

Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 61,4 kuud olid HemCR üldised esinemissagedused 59,5% (95% CI: 52,2; 66,4) D-VCd rühmas ja 19,2% (95% CI: 13,9; 25,4) VCd rühmas (šansside suhe [D-VCd vs. VCd] 6,03; 95% CI: 3,80; 9,58).

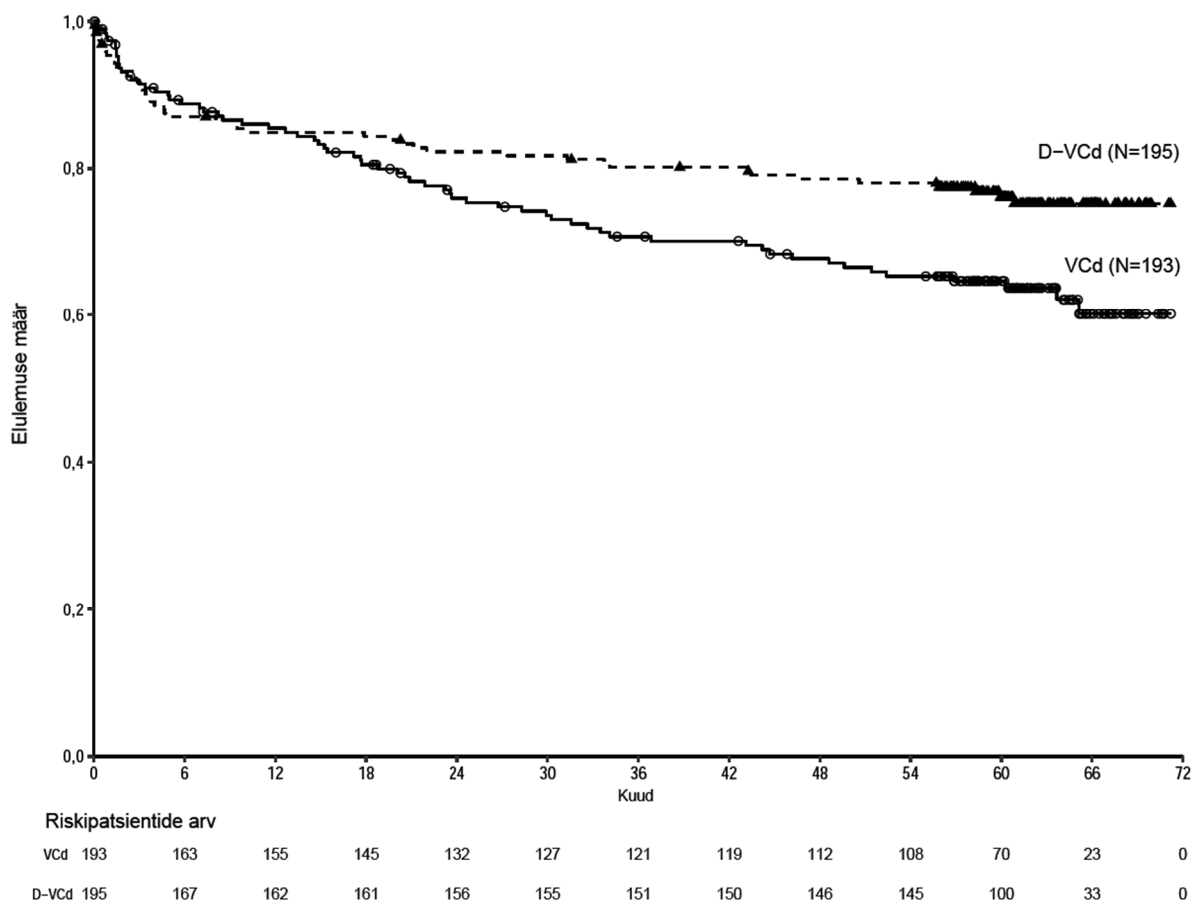
MOD-PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisperioodi mediaaniga 61,4 kuud näitasid MOD-PFS paranemist D-VCd rühma patsientidel võrreldes VCd rühmaga. MOD-PFS-i riskitiheduste suhe (HR) oli 0,44 (95% CI: 0,31; 0,63) ja p-väärtus < 0,0001. Mediaanset MOD-PFS-i ei saavutatud D-VCd raviharus ja VCd harus oli see 30,2 kuud. Kaplani-Meieri hinnanguline 60 kuu MOD-PFS-i määr oli 60% (95% CI: 52; 67) D-VCd harus ja 33% (95% CI: 23; 44) VCd harus.

Joonis 5. Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemuse (MOD-PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus AMY3001



Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 61,4 kuud täheldati kokku 112 surmajuhtu [n=46 (23,6%) D-VCd vs. n=66 (34,2%) VCd ravirühmas]. OS-i mediaani ei saavutatud kummagi raviharu patsientidel; siiski oli OS-i HR 0,62 (95% CI: 0,42; 0,90) ja p-väärtus 0,0121. 60 kuu OS-i määr oli D-VCd raviharus 76% (95% CI: 69, 82) ja VCd harus 65% (95% CI: 57; 71).

Joonis 6. Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus AMY3001



Kliiniline kogemus daratumumabi infusioonilahuse kontsentratsiooniga (intravenoosne ravimvorm)

Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom

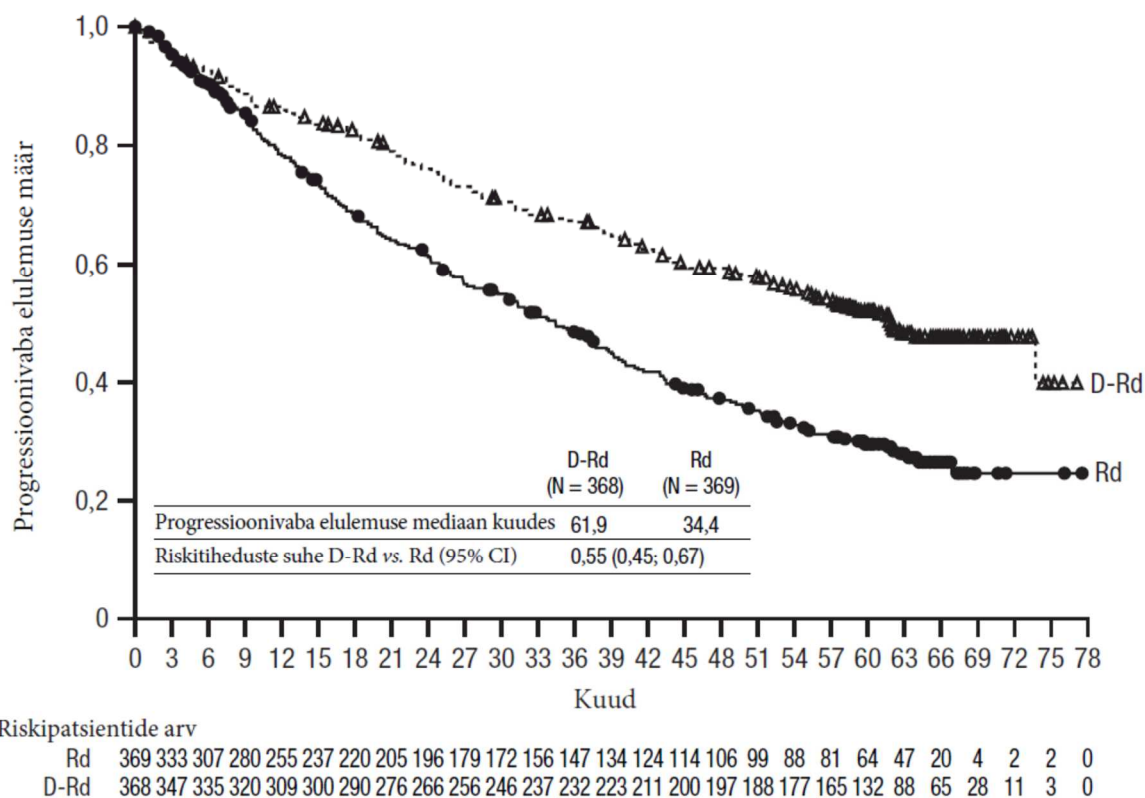
Kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine

Uuringus MMY3008, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi intravenoosse daratumumabiga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ja ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel. Lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste (4 nädalat) tsüklite päevadel 1...21) manustati koos väikeses annuses suukaudse või intravenoosse deksametasooniga 40 mg nädalas (või vähendatud annus 20 mg nädalas patsientidele, kes olid > 75-aastased või kelle kehamassiindeks [KMI] oli < 18,5). Intravenoosse daratumumabi infusiooni päevadel manustati deksametasooni annus infusioonieelse ravimina. Lenalidomiidi ja deksametasooni annuste kohandamistel lähtuti tootjapoolsest teabest ravimi määramiseks. Ravi jätkati mõlemas harus kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 737 patsienti: 368 DRd harusse ja 369 Rd harusse. Algtaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 73 (vahemik 45...90) aastat, kusjuures 44% patsientidest olid ≥ 75-aastased. Enamus patsiente olid valgenahalised (92%), meessoost (52%), 34%-l oli Ida Onkoloogia Koostöögrupi (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor 0, 49,5%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1 ja 17%-l oli ECOG sooritusvõime skoor ≥ 2. Kahekümne seitsmel protsendil oli rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi I staadiumi, 43%-l ISS II staadiumi ja 29%-l ISS III staadiumi haigus. Efektiivsust hinnati progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) järgi vastavalt rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*, IMWG) kriteeriumitele ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) järgi.

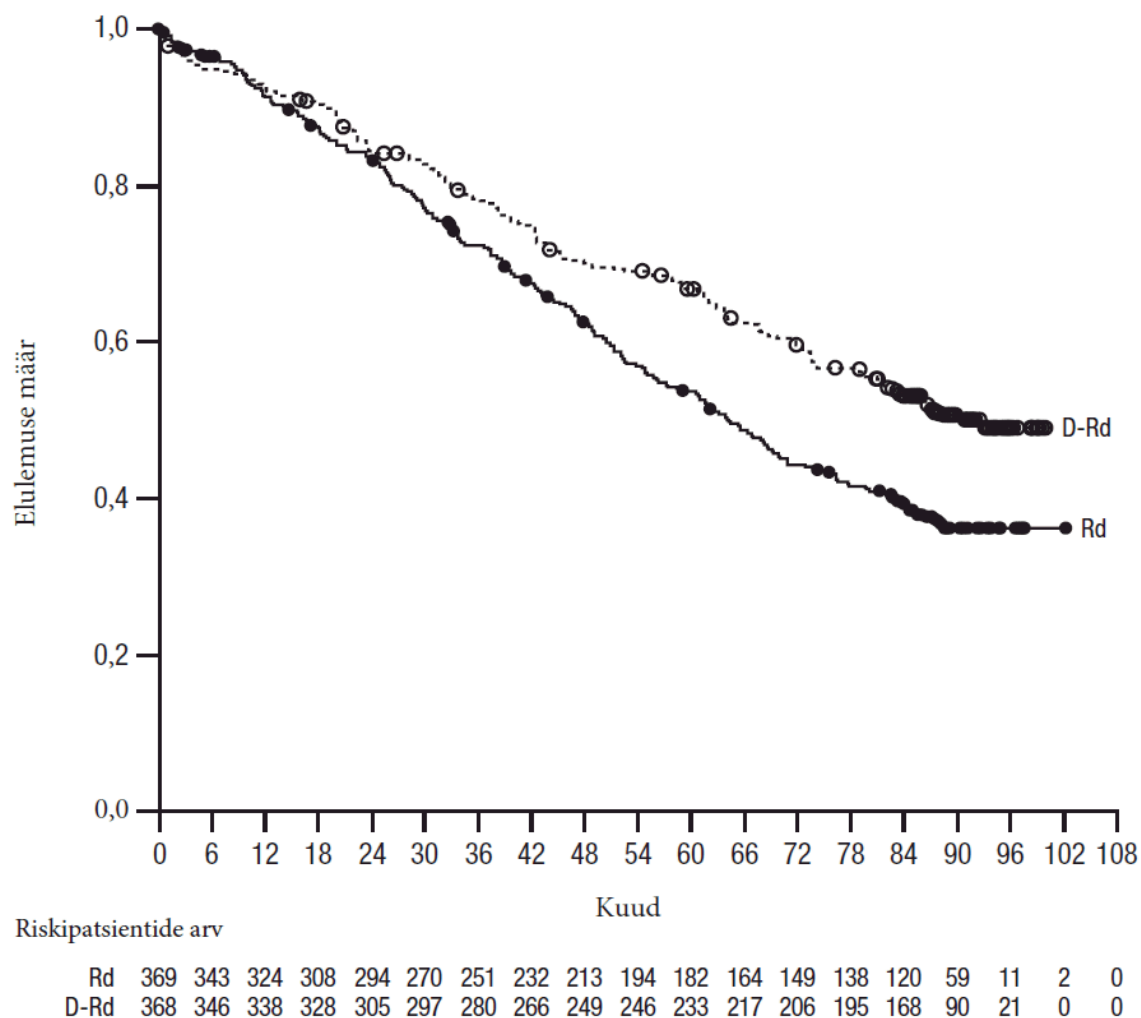
Uuringu MMY3008, jälgimisperioodi mediaaniga 28 kuud, põhianalüüsis näidati paranemist DRd harus võrreldes Rd haruga; PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 31,9 kuud Rd harus ($HR=0,56$; 95% CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 44% võrra DRd ravi saanud patsientidel. Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisperioodi mediaaniga 64 kuud näitasid jätkuvalt PFS paranemist DRd haru patsientidel võrreldes Rd haruga. PFS mediaan oli DRd harus 61,9 kuud ja Rd harus 34,4 kuud ($HR=0,55$; 95% CI: 0,45; 0,67).

Joonis 7: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3008



Jälgimisperioodi mediaaniga 56 kuud näidati OS paremust DRd harus võrreldes Rd haruga ($HR=0,68$; 95% CI: 0,53; 0,86; $p=0,0013$). Uuendatud OS analüüsi tulemused pärast mediaani 89 kuud näitasid jätkuvalt OS paranemist DRd haru patsientidel võrreldes Rd haruga. OS mediaan oli 90,3 kuud DRd harus ja 64,1 kuud Rd harus ($HR=0,67$; 95% CI: 0,55; 0,82).

Joonis 8: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3008



Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008 on esitatud alljärgnevas tabelis 17.

Tabel 17: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008^a

	DRd (n= 368)	Rd (n= 369)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (<i>stringent complete response</i> , sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Täielik ravivastus (<i>complete response</i> , CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Väga hea osaline ravivastus (<i>very good partial response</i> , VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Osaline ravivastus (<i>partial response</i> , PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR või parem (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
VGPR või parem (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
MRD negatiivsete määr ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Šansside suhe ja 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-väärtus ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus (*minimal residual disease*); CI=usaldusintervall (*confidence interval*).

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^c Põhineb lävendil 10^{-5} .

^d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut šansside suhtele stratifitseerimata tabelites. Šansside suhe > 1 näitab DRd paremust.

^e p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

Ravile allunud oli mediaanne aeg ravivastuseni 1,05 kuud (vahemik: 0,2 kuni 12,1 kuud) DRd rühmas ja 1,05 kuud (vahemik: 0,3 kuni 15,3 kuud) Rd rühmas. Ravivastuse mediaanset kestust ei saavutatud DRd rühmas ja see oli 34,7 kuud (95% CI: 30,8; määramatu) Rd rühmas.

Kombinatsioonravi bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (VMP) patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine

Uuringus MMY3007, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi intravenoosse daratumumabiga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP) ja VMP-ravi esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel.

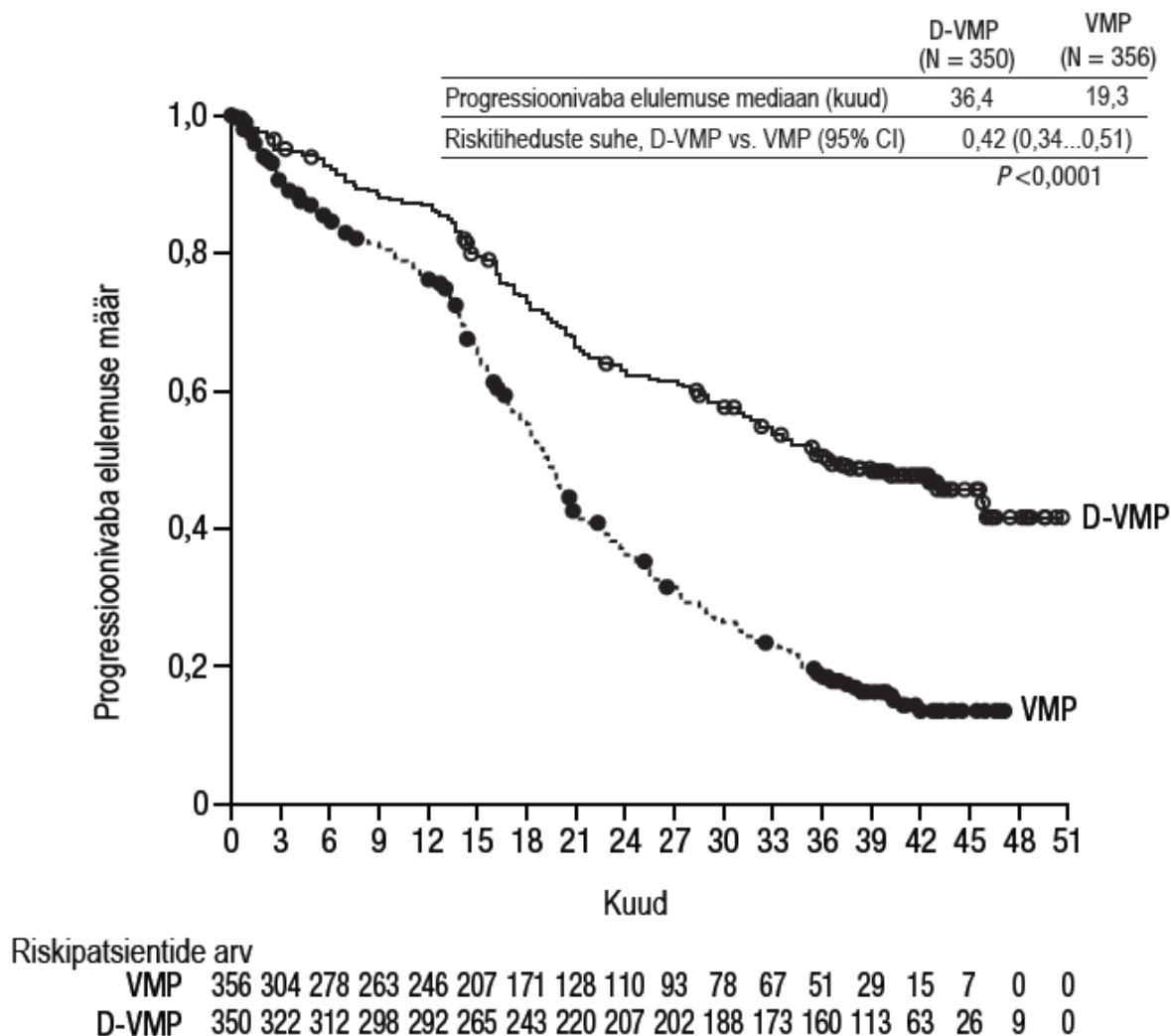
Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas esimese 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (1. tsükkel; 8 annust) ning seejärel üks kord nädalas veel kaheksa 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (2. kuni 9. tsükkel; 4 annust tsükli kohta).

Melfalaani annuses 9 mg/m² ja prednisooni annuses 60 mg/m² manustati suukaudselt üheksa 6-nädalase tsükli 1. kuni 4. päeval (1. kuni 9. tsükkel). Intravenoosse daratumumabiga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 706 patsienti: 350 D-VMP harusse ja 356 VMP harusse. Algaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 71 (vahemik 40...93) aastat, kusjuures 30% patsientidest olid ≥ 75-aastased. Enamus patsiente olid valgenahalised (85%), naissoost (54%), 25%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0, 50%-l oli ECOG skoor 1 ja 25%-l oli ECOG skoor 2. Patsientidel oli IgG/IgA/kerge ahelaga müeloom 64%/22%/10% juhtudest, 19%-l oli ISS I staadiumi, 42%-l ISS II staadiumi, 38%-l ISS III staadiumi haigus ning 84%-l oli tsütogeneetiline standardrisk. Efektiivsust hinnati PFS järgi vastavalt IMWG kriteeriumitele ja üldisele elulemusele (OS).

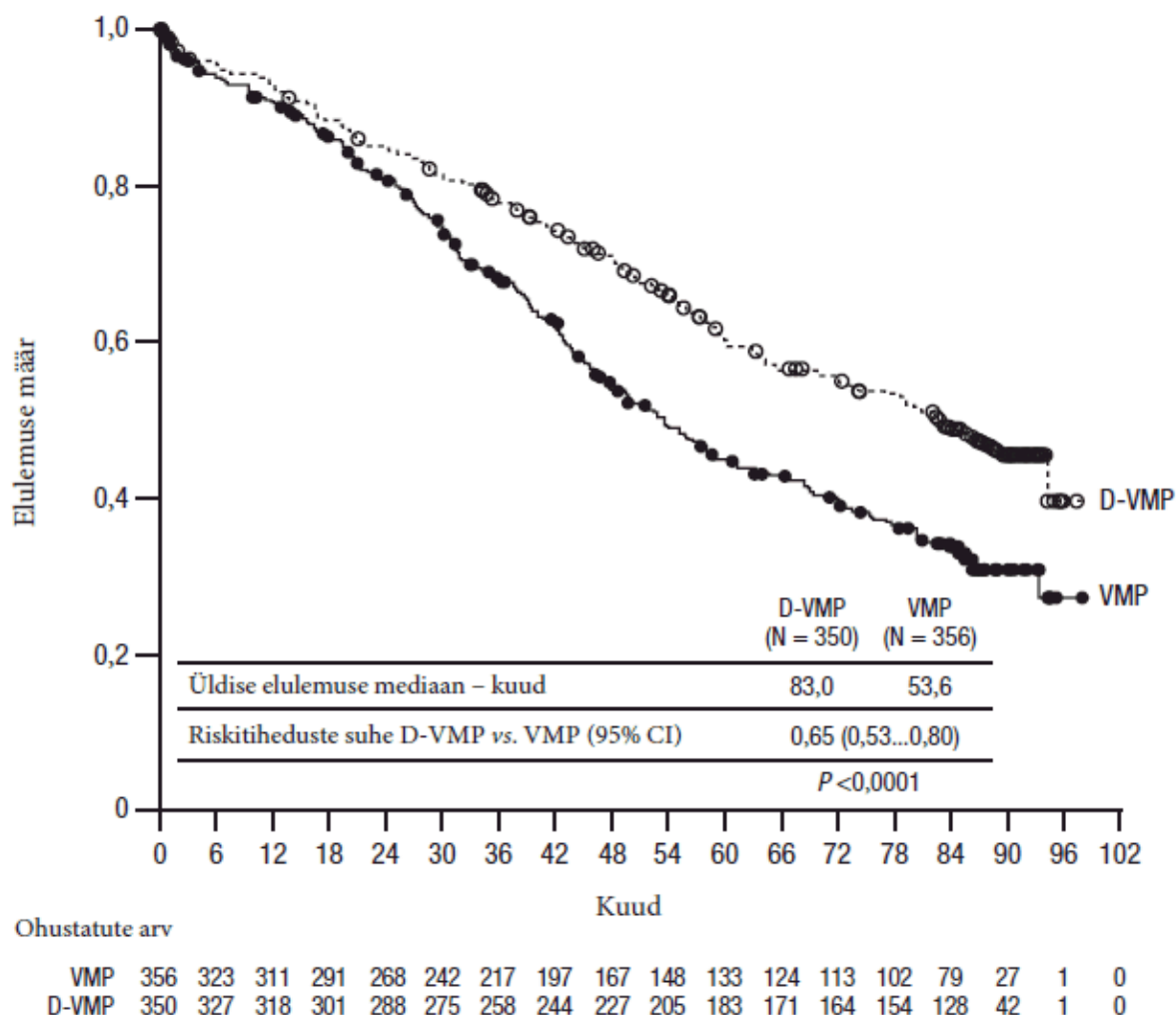
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 16,5 kuud uuringus MMY3007 näitas paranemist D-VMP harus võrreldes VMP haruga; PFS mediaan ei olnud saavutatud D-VMP harus ja oli 18,1 kuud VMP harus (HR=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 40 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust D-VMP rühma patsientidel võrreldes VMP rühmaga. PFS mediaan oli 36,4 kuud D-VMP rühmas ja 19,3 kuud VMP rühmas (HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 58% D-VMP-ga ravitud patsientidel.

Joonis 9: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3007



Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 40 kuud leiti D-VMP puhul OS paremus võrreldes VMP rühmaga (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; $p=0,0003$), mis tähendab patsientide surmariski vähenemist 40% D-VMP ravirühmas. Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 87 kuud oli OS mediaan D-VMP rühmas 83 kuud (95% CI: 72,5; NE) ja VMP rühmas 53,6 kuud (95% CI: 46,3; 60,9).

Joonis 10: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3007



Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007 on esitatud alljärgnevas tabelis 18.

Tabel 18: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007^a

	D-VMP (n= 350)	VMP (n= 356)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-väärtus ^b	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Täielik ravivastus (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Osaline ravivastus (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Šansside suhe ja 95% CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-väärtus ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortesomiib-melfalaan-prednisoon; VMP=bortesomiib-melfalaan-prednisoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^c Põhineb lävendil 10^{-5} .

^d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis. Šansside suhe > 1 näitab D-VMP paremust.

^e p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

Ravile allunud oli mediaanne aeg ravivastuseni 0,79 kuud (vahemik: 0,4 kuni 15,5 kuud) D-VMP rühmas ja 0,82 kuud (vahemik: 0,7 kuni 12,6 kuud) VMP rühmas. Ravivastuse mediaanne kestus ei saanud D-VMP rühmas ja oli 21,3 kuud (vahemik: 18,4; määramatu) VMP rühmas.

Alarühma analüüs viidi läbi patsientidel, kes olid vähemalt 70-aastased või 65...69-aastased ECOG sooritusvõime skooriga 2 või alla 65-aastased koos olulise kaasneva haigusega või ECOG sooritusvõime skooriga 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Efektiivsustulemused selles alarühmas olid kooskõlas üldpopulatsiooniga. Selles alarühmas ei saanud PFS mediaan D-VMP rühmas ja oli 17,9 kuud VMP rühmas (HR=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Üldine ravivastuse määr oli 90% D-VMP rühmas ja 74% VMP rühmas (VGPR määr: 29% D-VMP rühmas ja 26% VMP rühmas; CR: 22% D-VMP rühmas ja 18% VMP rühmas; sCR määr: 20% D-VMP rühmas ja 7% VMP rühmas). Selle alarühma ohutustulemused olid kooskõlas üldpopulatsiooniga. Veelgi enam, ohutusanalüüs alarühma patsientidel, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli 2 (D-VMP: n=89; VMP: n=84), oli samuti kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Kombinatsioonravi bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (VTd) patsientidel, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT)

Uuring MMY3006 on 2-osaline avatud randomiseeritud aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring. Esimeses osas võrreldi induktsioon- ja konsolidatsioonravi intravenoosse daratumumabi annusega 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (D-VTd) ja ravi bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (VTd) esmakordselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel, kellele sobis ASCT. Ravi konsolidatsiooni faas algas kõige varem 30 päeva pärast ASCT-d, kui patsient oli piisavalt taastunud ja siirdamine oli lõpetatud. Teises osas rerandomiseeriti patsiendid, kellel oli 100. transplantatsioonijärgsel päeval vähemalt osaline ravivastus, suhtega 1:1 daratumumabi säilitusravi või üksnes jälgimise rühma. Järgnevalt on kirjeldatud ainult esimese osa tulemusi.

Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul (päevad 1, 4, 8, ja 11) 28-päevaste (4-nädalaste) korduvate induktsioonravi tsüklite ajal (tsüklid 1...4) ja pärast ASCT-d, mis toimus 4. tsükli järel, veel kahe konsolidatsiooni tsükli ajal (tsüklid 5 ja 6). Talidomiidi manustati suukaudselt annuses 100 mg ööpäevas kuue bortesomiibi tsükli ajal. 1. ja 2. tsükli päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 ja 23 manustati 40 mg deksametasooni (suukaudselt või intravenoosselt) ning 3. ja 4. tsükli ajal manustati 40 mg deksametasooni 1. ja 2. tsükli päeval ning edasi 20 mg deksametasooni järgmistel annustamispäevadel (päevad 8, 9, 15, 16). 5. ja 6. tsükli ajal manustati 20 mg deksametasooni päevadel 1, 2, 8, 9, 15, 16. Intravenoosse daratumumabi infusiooni päevadel manustati deksametasooni intravenoosselt infusioonieelse ravimpreparaadina. Bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni annuste kohandamised toimusid tootjapoolse ravimiteabe alusel.

Randomiseeriti kokku 1085 patsienti: 543 D-VTd harusse ja 542 VTd harusse. Ravieelsed demograafilised ja haigustunnused olid kahes ravirühmas sarnased. Vanuse mediaan oli 58 (vahemik: 22 kuni 65) aastat. Kõik patsiendid olid vanuses ≤ 65 aastat: 43% vanuserühmas ≥ 60...65 aastat, 41% vanuserühmas ≥ 50...60 aastat ja 16% vanuses vähem kui 50 aastat. Enamik oli meessoost (59%), 48%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 0; 42%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 1 ja 10%-l oli ECOG sooritusvõime skoor 2. Neljakümnel protsendil oli rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System*, ISS) järgi I staadiumi, 45%-l ISS II staadiumi ja 15%-l ISS III staadiumi haigus.

Efektiivsust hinnati range täieliku ravivastuse (*stringent Complete Response*, sCR) määra järgi 100. päeval pärast transplantatsiooni ja PFS järgi.

Tabel 19: Efektiivsustulemused uuringust MMY3006^a

	D-VTd (n= 543)	VTd (n= 542)	P-väärtus ^b
Ravivastuse hindamine 100. päeval pärast transplantatsiooni			
Range täielik ravivastus (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR või parem (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001

Väga hea osaline ravivastus või parem (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negatiivsete määr ^{c, d} n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Šansside suhe ja 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negatiivsete määr kombinatsioonis CR-ga või parem ^c n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Šansside suhe ja 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortesomiib-talidomiid-deksametasoon; VTd=bortesomiib-talidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall.

^a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

^b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

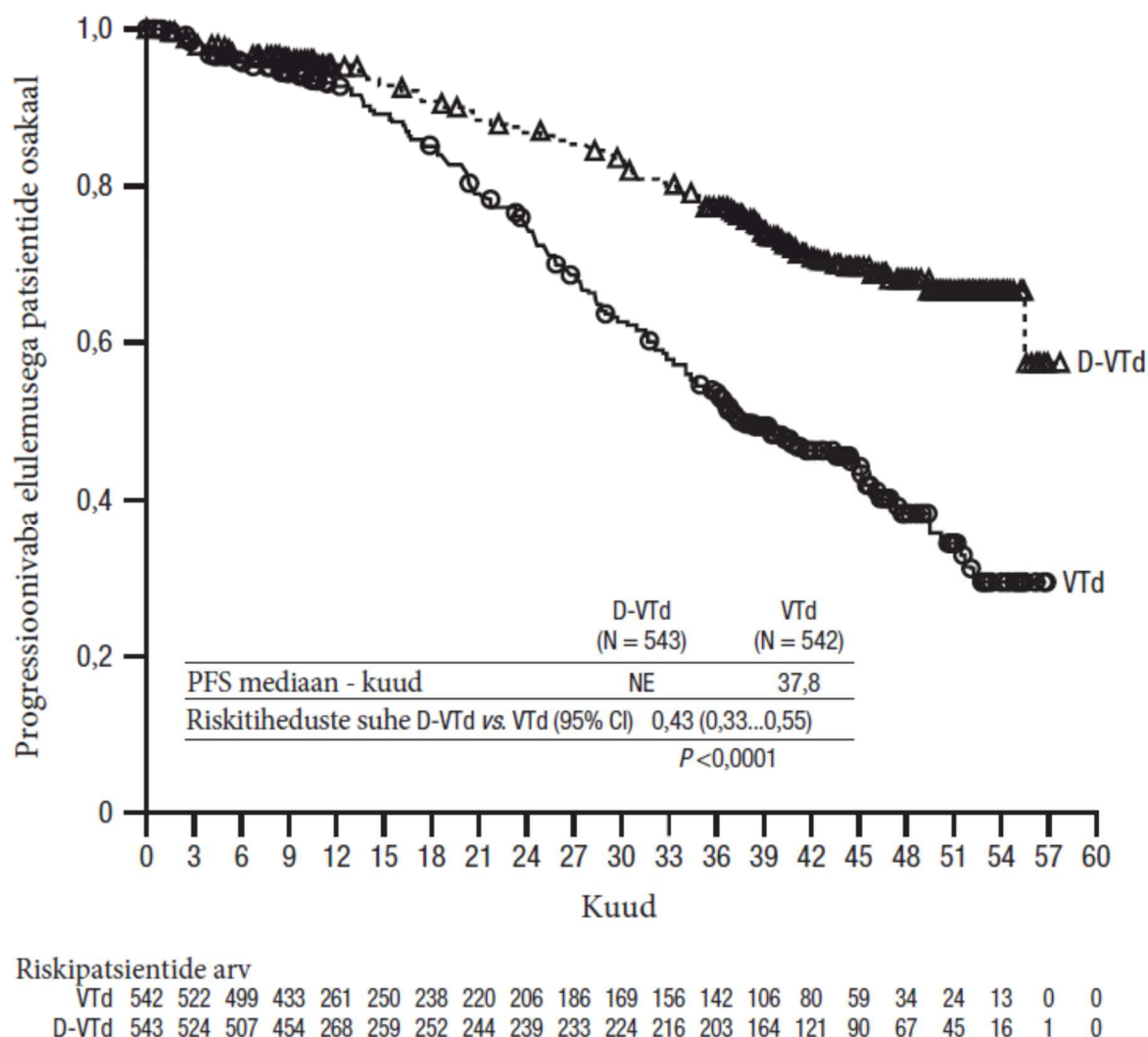
^c Põhineb lüvendil 10^{-5} .

^d Sõltumata ravivastusest IMWG alusel.

^e Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis.

Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud PFS esmase analüüsi tulemused mediaanse jälgimisperioodiga 18,8 kuud teise randomiseerimise kuupäeva seisuga olid järgmised: HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005. Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud ajakohastatud PFS analüüsi tulemused mediaanse jälgimisperioodiga 44,5 kuud olid järgmised: HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,55; p< 0,0001. PFS mediaan ei saanud D-VTd harus ja oli 37,8 kuud VTd harus.

Joonis 11: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3006



Retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom

Monoteraapia:

Intravenoosse daratumumabi monoteraapia kliiniline ohutus ja efektiivsus retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide ravis, kelle eelnev ravi hõlmas proteasoomi inhibiitorit ja ühte immunomodulaatorit ning kellel viimase ravi ajal esines haiguse progresseerumine, tõestati kahes avatud uuringus.

Uuringus MMY2002 said 106 retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti ravi intravenoosse daratumumabiga annuses 16 mg/kg kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide mediaanne vanus oli 63,5 aastat (vahemik 31 kuni 84 aastat), 11% patsientidest olid ≥ 75 -aastased, 49% olid meessoost ja 79% europiidsest rassist. Patsientide eelnevate raviliinide arvu mediaan oli 5. Kaheksakümmend protsenti patsientidest oli eelnevalt läbinud autoloogse tüvirakkude siirdamise (*autologous stem cell transplantation*, ASCT). Eelnev ravi hõlmas bortesomiibi (99%), lenalidomiidi (99%), pomalidomiidi (63%) ja karfilsomiibi (50%). Alghetkel olid 97% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes, 95% olid raviresistentsed nii proteasoomi inhibiitori (PI) kui ka immunomoduleeriva aine (IMiD) suhtes, 77% olid raviresistentsed alküülivate ainete suhtes, 63% olid raviresistentsed pomalidomiidi ja 48% karfilsomiibi suhtes.

Eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi andmed, mis põhinevad sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul, on esitatud allpool tabelis 20.

Tabel 20: IRC poolt hinnatud efektiivsustulemused uuringus MMY2002

Efektiivsuse tulemusnäitaja	Intravenoosne daratumumab 16 mg/kg N= 106
Üldine ravivastuse määr ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Täielik ravivastus (CR) [n]	0
Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Osaline ravivastus (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Kliinilise kasu määr (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*) kriteerium).

CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav; MR=minimaalne ravivastus.

Üldine ravivastuse määr (ORR) uuringus MMY2002 oli sarnane sõltumata eelnenud müeloomivastase ravi tüübist.

Elulemuse jätkuanalüüsis pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 14,7 kuud oli OS mediaanne väärtus 17,5 kuud (95% CI: 13,7; ei ole hinnatav).

Uuringus GEN501 said 42 retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti intravenooset daratumumabi annuses 16 mg/ml kuni haiguse progresseerumiseni. Patsientide mediaanne vanus oli 64 aastat (vahemikus 44 kuni 76 aastat), 64% olid meessoost ja 76% euroopiidsest rassist.

Uuringupatsientide eelnevate raviliinide arvu mediaan oli 4. Seitsekümmend neli protsenti patsientidest oli eelnevalt läbinud ASCT. Eelnev ravi hõlmas bortesomiibi (100%), lenalidomiidi (95%), pomalidomiidi (36%) ja karfilsomiibi (19%). Alghetkel olid 76% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes, 64% olid raviresistentsed nii PI kui ka IMiD suhtes, 60% olid raviresistentsed alküülvate ainete suhtes, 36% olid raviresistentsed pomalidomiidi ja 17% karfilsomiibi suhtes.

Eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi andmed näitasid, et ravi daratumumabiga annuses 16 mg/kg andis tulemuseks 36% ORR koos 5% CR ja 5% VGPR-ga. Mediaanne aeg ravivastuseni oli 1 kuu (vahemikus 0,5 kuni 3,2 kuud). Ravivastuse mediaanse kestuseni ei jõutud (95% CI: 5,6 kuud; ei ole hinnatav).

Elulemuse jätkuanalüüsis pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 15,2 kuud mediaanse OS väärtuseni ei jõutud (95% CI: 19,9 kuud; ei ole hinnatav), 74% uuritavatest olid veel elus.

Kombinatsioonravi lenalidomiidiga

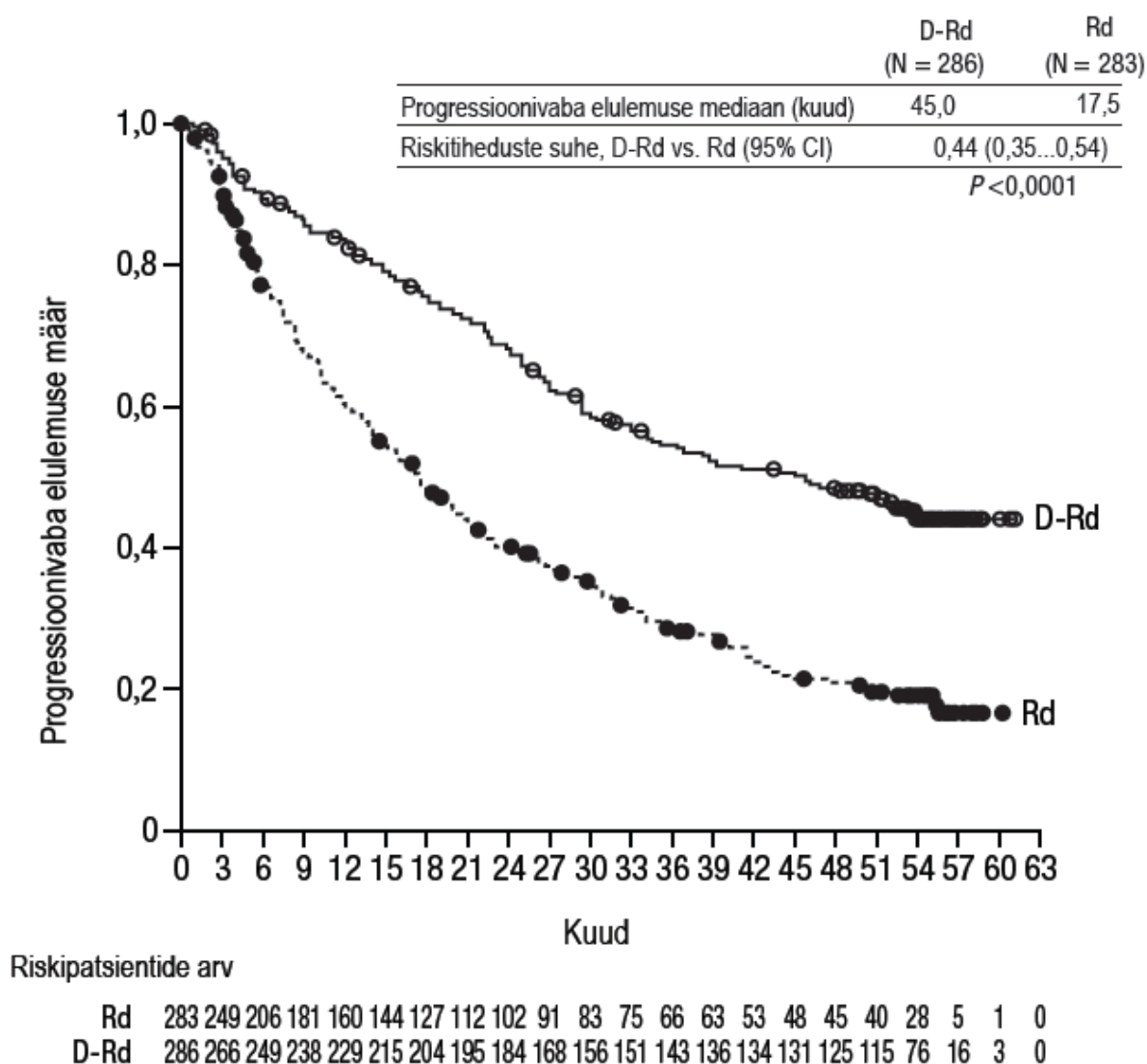
Uuringus MMY3003, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [intravenoosne daratumumab 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ning ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd)] retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Lenalidomiidi (25 mg üks kord ööpäevas suukaudselt korduvate 28-päevaste [4-nädalaste] tsüklite 1. kuni 21. päeval) manustati koos väikese annuse deksametasooniga – 40 mg nädalas (või vähendatud annusega 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI < 18,5). Intravenoosse daratumumabi infusiooni päevadel manustati 20 mg deksametasooni annus infusioonieelse ravimpreparaadina ning ülejäänul manustati järgmisel päeval pärast infusiooni. Mõlemas ravirühmas jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

Kokku randomiseeriti 569 patsienti: 286 DRd rühma ja 283 Rd rühma. Intravenoosse daratumumabi ja kontrollrühma ravieelsed demograafilised ja haiguse parameetrid olid sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 65 aastat (vahemikus 34 kuni 89 aastat), kusjuures 11% olid ≥ 75-aastased. Enamus patsientidest (86%) olid eelnevalt saanud PI, 55% patsientidest olid eelnevalt saanud IMiD, sealhulgas 18% patsientidest, kes olid eelnevalt saanud lenalidomiidi; 44% patsientidest olid eelnevalt saanud nii

PI kui ka IMiD. Alghetkel olid 27% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes. Kaheksateist protsenti (18%) patsientidest olid raviresistentsed ainult PI suhtes ja 21% olid raviresistentsed bortesomiibi suhtes. Lenalidomiidi suhtes raviresistentsed patsiendid arvati uuringust välja.

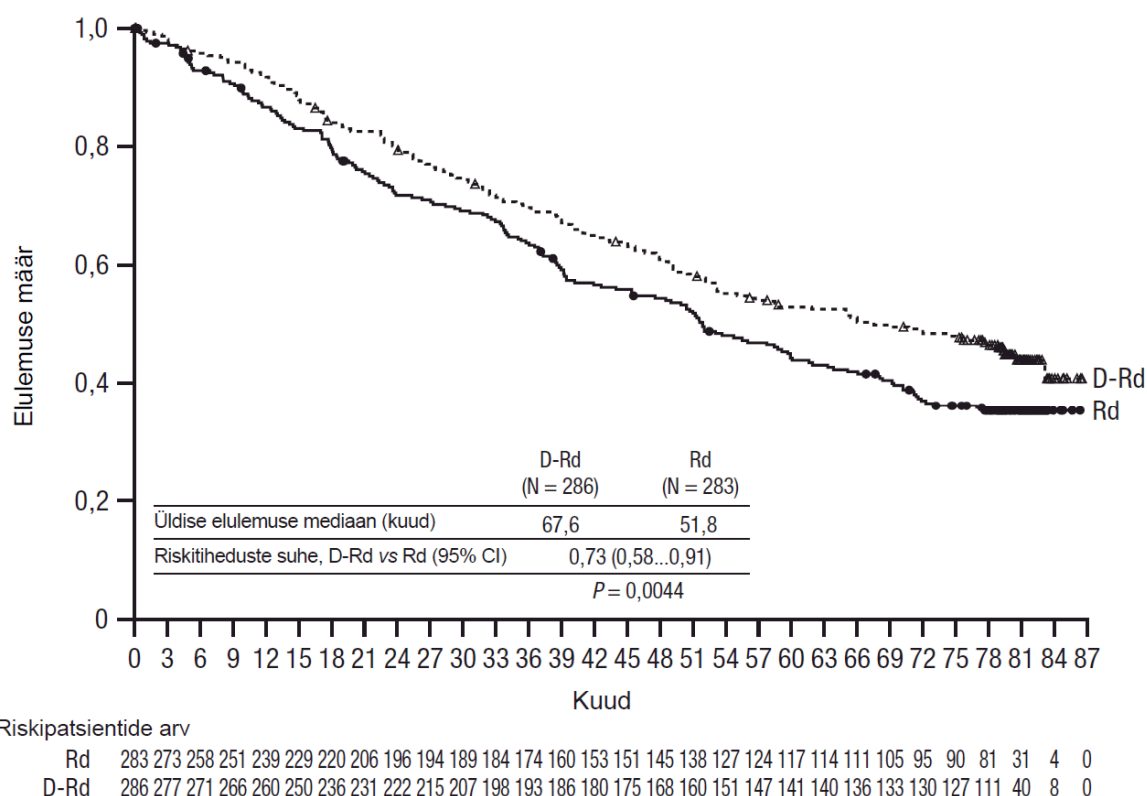
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 13,5 kuud uuringus MMY3003 tõestas paranemist DRd rühmas võrreldes Rd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DRd rühmas ning see oli 18,4 kuud Rd rühmas (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 55 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DRd rühma patsientidel võrreldes Rd rühmaga. PFS mediaan oli 45,0 kuud DRd rühmas ja 17,5 kuud Rd rühmas (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 56% DRd-ga ravitud patsientidel (vt joonis 12).

Joonis 12: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3003



Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 80 kuud oli üldine elulemus (OS) DRd rühmas parem kui Rd rühmas (HR=0,73; 95% CI: 0,58; 0,91; $p=0,0044$). Mediaanne OS oli 67,6 kuud DRd rühmas ja 51,8 kuud Rd rühmas.

Joonis 13: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3003



Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003 on esitatud alljärgnevas tabelis 21.

Tabel 21: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003

Hinnatava ravivastusega patsientide arv	DRd (n= 281)	Rd (n= 276)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-väärtus ^a	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Täielik ravivastus (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Osaline ravivastus (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Šansside suhe ja 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-väärtus ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon; Rd=lenalidomiid-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav.

^a p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^b Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga 10^{-5} .

^c Kasutatud on Mantel-Haenszel'i hinnangut ühisele šansside suhte. Šansside suhe > 1 näitab DRd paremust.

^d p-väärtus on saadud Fischer'i täpsest testist.

Kombinatsioonravi bortesomiibiga

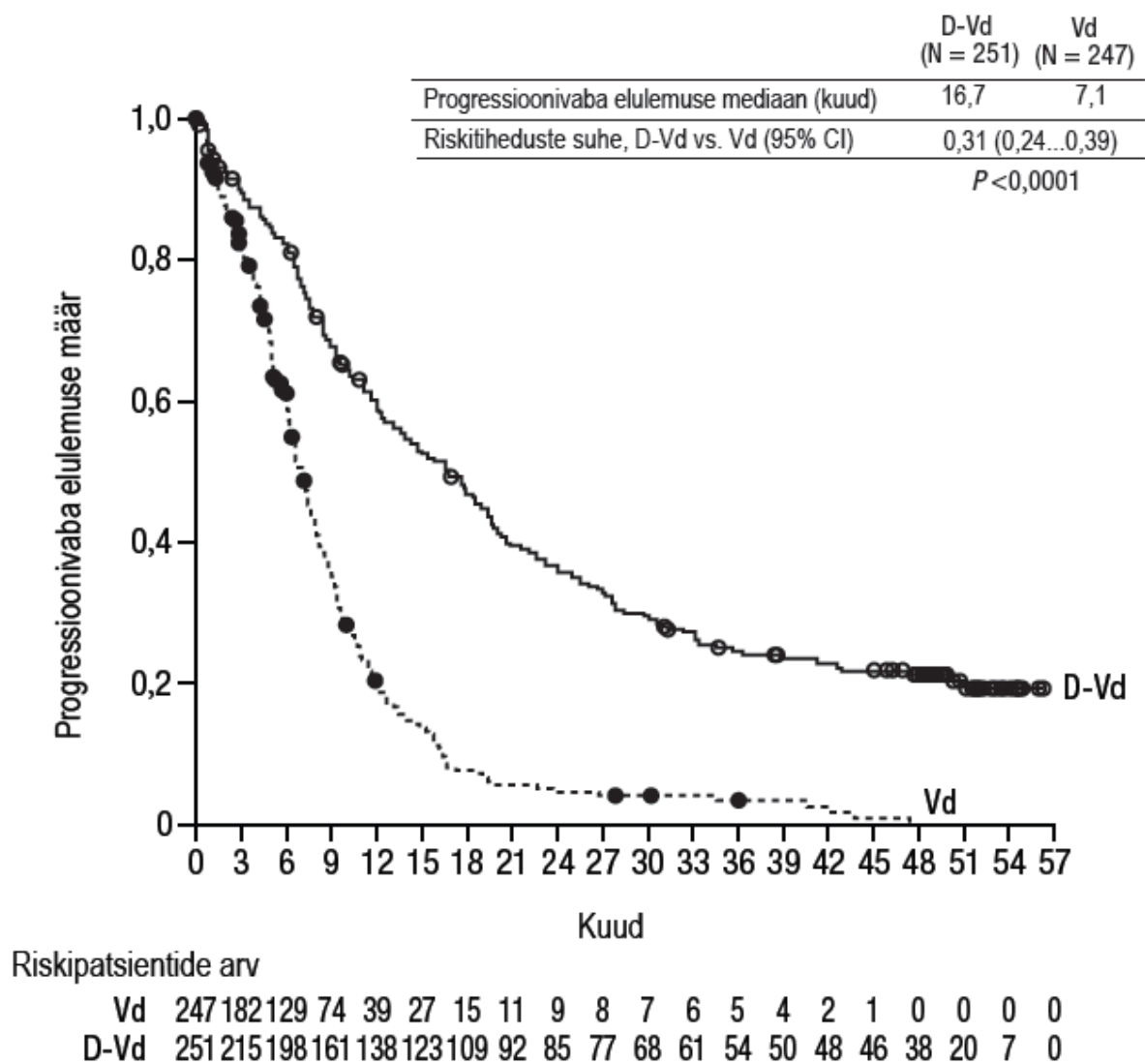
Uuringus MMY3004, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [intravenoosne daratumumab 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (DvD) ning ravi bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd)] retsidiveerunud või

refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Bortesomiibi manustati subkutaanse või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul korduvate 21-päevaste (3-nädalaste) ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval, kokku 8 tsükli jooksul. Deksametasooni manustati suukaudselt annuses 20 mg kõigi kaheksa bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval (80 mg nädalas kahel nädalal kolmest bortesomiibi tsükli nädalast) või vähendatud annuses 20 mg nädalas > 75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI < 18,5, kellel oli halvasti ravile alluv suhkurtõbi või varasem talumatus steroidravi suhtes. Intravenoosse daratumumabi infusiooni päevadel manustati 20 mg deksametasooni annus infusioonieelse ravimpreparaadina. Intravenoosse daratumumabiga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

Kokku randomiseeriti 498 patsienti: 251 DVd rühma ja 247 Vd rühma. Intravenoosse daratumumabi ja kontrollrühma ravieelsed demograafilised ja haiguse parameetrid olid sarnased. Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemikus 30 kuni 88 aastat), kusjuures 12% olid ≥ 75-aastased. Kuuskümmend üheksa protsenti (69%) patsientidest olid eelnevalt saanud PI (66% said bortesomiibi) ja 76% patsientidest olid saanud IMiD (42% said lenalidomiidi). Alghetkel olid 32% patsientidest raviresistentsed viimase raviliini suhtes. Kolmkümmend kolm protsenti (33%) patsientidest olid raviresistentsed ainult IMiD suhtes ja 28% olid raviresistentsed lenalidomiidi suhtes. Bortesomiibi suhtes raviresistentsed patsiendid arvati uuringust välja.

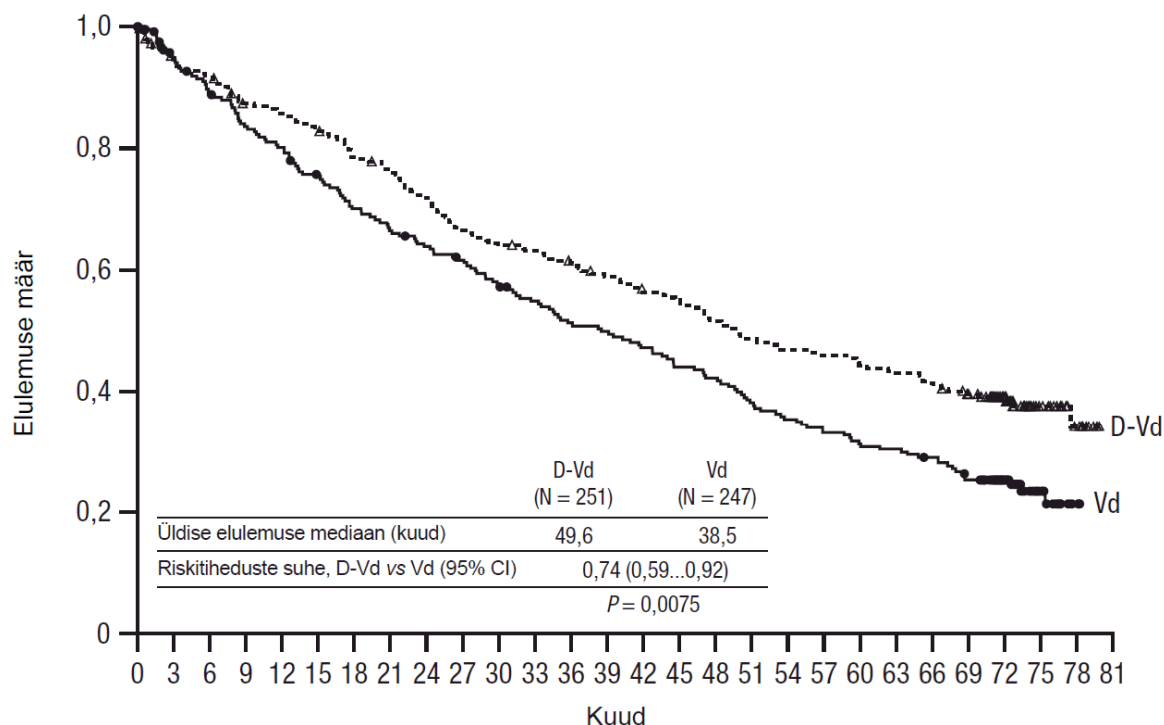
PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 7,4 kuud uuringus MMY3004 tõestas paranemist DVd rühmas võrreldes Vd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DVd rühmas ning see oli 7,2 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-väärtus < 0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 50 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DVd rühma patsientidel võrreldes Vd rühmaga. PFS mediaan oli 16,7 kuud DVd rühmas ja 7,1 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-väärtus < 0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 69% DVd-ga ravitud patsientidel võrreldes Vd-ga (vt joonis 14).

Joonis 14: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3004



Pärast jälgimisperioodi mediaanse kestusega 73 kuud oli üldine elulemus (OS) DVd rühmas parem kui Vd rühmas (HR=0,74; 95% CI: 0,59; 0,92; $p=0,0075$). Mediaanne OS oli 49,6 kuud DVd rühmas ja 38,5 kuud Vd rühmas.

Joonis 15: Üldise elulemuse (OS) Kaplani-Meieri kõver uuringus MMY3004



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004 on esitatud alljärgnevas tabelis 22.

Tabel 22: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004

Hinnatava ravivastusega patsientide arv	DVd (n= 240)	Vd (n= 234)
Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-väärtus ^a	< 0,0001	
Rangelt täielik ravivastus (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Täielik ravivastus (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Väga hea osaline ravivastus (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Osaline ravivastus (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negatiivsete määr (95% CI) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Šansside suhe ja 95% CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P-väärtus ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortesomiib-deksametasoon; Vd=bortesomiib-deksametasoon; MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall; NE=ei ole hinnatav.

^a p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

^b Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga 10^{-5} .

^c Kasutatud on Mantel-Haenszel'i hinnangut ühisele šansside suhte. Šansside suhe > 1 näitab DVd paremust.

^d p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

Südame elektrofüsioloogia

Daratumumab on suuremõõtmeline proteiin, mis tõenäoliselt ei mõjuta vahetult ionikanaleid. Avatud uuringus 83-l retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsiendil (uuring GEN501) hinnati daratumumabi mõju QTc-intervallile pärast daratumumabi infusioone (4 kuni 24 mg/kg). Lineaarsel segatüüpi FK/FD analüüsil leiti, et daratumumabi C_{max} ei põhjustanud keskmiste QTcF-intervallide suuri pikenedusi (st üle 20 millisekundi).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada DARZALEX'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta hulгимüeloomi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Daratumumabi ekspositsioon hulгимüeloomiga patsientide monoterapia uuringus pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi manustamist (iganädalaselt 8 nädala jooksul, üks kord kahe nädala järel 16 nädala jooksul, seejärel üks kord kuus) võrreldes 16 mg/kg intravenoosse daratumumabiga sama annustamisskeemi järgi näitas mittehalvemust kaas-põhitulemusnäitajas, maksimaalses C_{min} väärtuses (3. tsükli 1. päev, annustamiseelne), keskmine $\pm$ SD: $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$, võrreldes väärtusega $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ intravenoosse daratumumabi korral, geomeetriliste keskmiste suhtega 107,93% (90% CI: 95,74...121,67).

Kombinatsioonravi uuringus AMY3001 oli AL amüloidoosiga patsientidel maksimaalne manustamise eelne kontsentratsioon C_{min} (3. tsükli 1. päeva annuse eelne) sarnane hulгимüeloomiga patsientidel täheldatuga; pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi annuse manustamist (8 nädala jooksul üks kord nädalas manustamisel, 16 nädala jooksul iga kahe nädala järel manustamisel, edasi üks kord kuus) oli keskmine $\pm$ SD $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$.

Pärast DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse soovitatavat annust 1800 mg suurenesid maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}) 4,8 korda ja koguekspositsioonid ($AUC_{0...7 \text{ päeva}}$) 5,4 korda alates esimesest annusest kuni viimase iganädalase annuseni (8. annus). DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse suurimad minimaalsed kontsentratsioonid esinevad tüüpiliselt iganädalaste annustamisskeemide lõpus nii monoterapia kui ka kombinatsioonravi puhul.

Hulгимüeloomiga patsientidel olid simuleeritud manustamise eelsed minimaalsed kontsentratsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse manustamist 6 nädala jooksul annuses 1800 mg kombinatsioonravina sarnased 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse monoterapiaga.

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kellele sobib ASCT, oli daratumumabi ekspositsioon kombinatsioonravi uuringus bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (MMY3014) sarnane ekspositsiooniga monoterapia korral; maksimaalse manustamiseelse C_{min} (3. tsükli 1. päeva annuse eelne) keskmine $\pm$ SD oli pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse annuse manustamist (8 nädala jooksul üks kord nädalas, 16 nädala jooksul iga kahe nädala järel, edasi üks kord kuus) $526 \pm 209 \mu\text{g/ml}$.

Esmaselt diagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kellele ei olnud algse ravina planeeritud ASCT-d või kellele ASCT ei sobinud, oli daratumumabi ekspositsioon kombinatsioonravi uuringus bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (MMY3019) sarnane ekspositsiooniga monoterapia ja teiste kombinatsioonravide korral pärast sarnaseid annustamisskeeme; maksimaalse manustamiseelse C_{min} (3. tsükli 1. päeva annuse eelne) keskmine $\pm$ SD oli pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse annuse manustamist (6 nädala jooksul üks kord nädalas manustamisel, 18 nädala jooksul iga kolme nädala järel manustamisel, edasi üks kord kuus) $407 \pm 183 \mu\text{g/ml}$.

Hulгимüeloomiga patsientidel oli daratumumabi ekspositsioon kombinatsioonravi uuringus pomalidomiidi ja deksametasooniga (uuring MMY3013) sarnane ekspositsiooniga monoterapia korral; maksimaalse manustamise eelse C_{min} (3. tsükli 1. päeva annuse eelne) keskmine $\pm$ SD oli pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi annuse manustamist (8 nädala jooksul üks kord nädalas manustamisel, 16 nädala jooksul iga kahe nädala järel manustamisel, edasi üks kord kuus) $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$.

Asümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientidel, kellel on suur risk hulgimüeloomi arenemiseks, oli daratumumabi ekspositsioon monoterapia uuringus (SMM3001) sarnane sellega, mida täheldati hulgimüeloomi monoterapia puhul keskmise maksimaalse C_{min} (3. tsükli esimene päev enne annustamist) väärtusega $\pm$ SD 654 ± 243 $\mu\text{g/ml}$ pärast soovitatava 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse manustamist (8 nädala jooksul üks kord nädalas, 16 nädala jooksul iga kahe nädala järel, edasi üks kord kuus).

Imendumine ja jaotumine

Hulgimüeloomiga patsientidel on soovitatava annusega 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse absoluutne biosaadavus 69%, imendumiskiirusega 0,012 tundi¹, maksimaalne kontsentratsioon saabub 70...72 tunniga (T_{max}). AL amüloidoosi patsientidel ei hinnatud soovitatava annuse 1800 mg kasutamisel absoluutset biosaadavust, imendumiskiiruse konstant oli 0,77 päeva¹ (8,31% CV) ja maksimaalsed kontsentratsioonid saabusid 3. päeval.

Mudelis ennustatud keskmine hinnanguline keskruumi jaotusruumala oli daratumumabi monoterapia korral 5,25 l (36,9% CV) ja perifeerses ruumis (V2) 3,78 l, ja mudeldatud keskmine hinnanguline jaotusruumala V1 puhul oli 4,36 l (28,0% CV) ja V2 puhul 2,80 l, kui daratumumabi manustati hulgimüeloomiga patsientidele kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga. AL amüloidoosiga patsientidel on mudelis ennustatud hinnanguline jaotusruumala pärast subkutaanset manustamist 10,8 l (3,1% CV). Need tulemused näitavad, et daratumumab paikneb põhiliselt vaskulaarsüsteemis ja ekstravaskulaarsetesse kudedesse jaotumine on piiratud.

Metabolism ja eritumine

Daratumumabi farmakokineetika on sõltuv nii kontsentratsioonist kui ka ajast ning paralleelselt toimub lineaarne ja mittelineaarne (küllastuv) eliminatsioon, mis on iseloomulik sihtmärgi poolt vahendatud kliirensile. Populatsiooni FK mudelis on daratumumabi hinnanguline keskmine kliirensi väärtus 4,96 ml/h (58,7% CV) daratumumabi monoterapia puhul ja 4,32 ml/h (43,5% CV), kui daratumumabi manustatakse kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomiga patsientidele. AL amüloidoosiga patsientidel on näiv kliirens pärast subkutaanset manustamist 210 ml ööpäevas (4,1% CV). Lineaarse eliminatsiooniga seotud poolväärtusaja mudelipõhine geomeetriline keskmine on 20,4 päeva (22,4% CV) daratumumabi monoterapia puhul ja 19,7 päeva (15,3% CV), kui daratumumabi manustati kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomiga patsientidele ja 27,5 päeva (74,0% CV) manustamisel AL amüloidoosiga patsientidele. Monoterapia ja kombinatsioonraviskeemide puhul saabub tasakaaluseisund ligikaudu 5. kuul pärast soovitatava annuse manustamist iga 4 nädala järel soovitatava raviskeemi alusel (1800 mg üks kord nädalas 8 nädalat, iga 2. nädalal 16 nädalat ja seejärel iga 4 nädala järel).

Populatsiooni FK analüüsid viidi läbi andmetega, mis saadi DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse monoterapia ja kombinatsioonravi kohta hulgimüeloomi (kaasa arvatud asümptomaatiline hulgimüeloom) uuringutes, ja ennustatavad FK ekspositsioonid on kokku võetud tabelis 23. Daratumumabi ekspositsioonid DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega ravitud patsientidel olid sarnased nii monoterapia kui ka kombinatsioonravide korral.

Tabel 23: Daratumumabi ekspositsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) või intravenoosse daratumumabi (16 mg/kg) manustamist monoteraapiana hulgimüeloomiga (kaasa arvatud asüptomaatilise hulgimüeloom) patsientidele

FK omadused	Tsüklid	subkutaanne daratumumab Mediaan (5., 95. protsentiil) hulgimüeloomi korral	subkutaanne daratumumab Mediaan (5., 95. protsentiil) asüptomaatilise hulgimüeloomi korral	intravenoosne daratumumab Mediaan (5., 95. protsentiil)
$C_{\min}$ (µg/ml)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)
	2. tsükel, viimane iganädalane annus (3. tsükli 1. päeva $C_{\min}$)	563 (177; 1063)	690 (269; 1034)	472 (144; 809)
$C_{\max}$ (µg/ml)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	2. tsükel, viimane iganädalane annus	592 (234; 1114)	780 (340; 1152)	688 (369; 1061)
$AUC_{0...7}$ päeva (µg/ml•päev)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	720 (293; 1274)	861 (529; 1325)	1187 (773; 1619)
	2. tsükel, viimane iganädalane annus	4017 (1515; 7564)	5043 (2242; 7426)	4019 (1740; 6370)

Tabelis 24 on kokku võetud ennustatavad FK ekspositsioonid 526-l transplantatsiooniks sobiva hulgimüeloomiga patsiendil, kes said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kombinatsioonis VRd-ga.

Tabel 24: Daratumumabi ekspositsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) manustamist kombinatsioonis VRd-ga transplantatsiooniks sobiva hulgimüeloomiga patsientidel

FK omadused	Tsüklid	subkutaanne daratumumab Mediaan (5.; 95. protsentiil)
$C_{\min}$ (µg/ml)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	113 (66; 171)
	2. tsükel, viimane iganädalane annus (3. tsükli 1. päeva $C_{\min}$)	651 (413; 915)
$C_{\max}$ (µg/ml)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	117 (67; 179)
	2. tsükel, viimane iganädalane annus	678 (431; 958)
$AUC_{0...7}$ päeva (µg/ml•päev)	1. tsükel, esimene iganädalane annus	643 (322; 1027)

	2. tsükkel, viimane igapäevane annus	4637 (2941; 6522)
--	--------------------------------------	-------------------

Populatsiooni FK analüüs viidi läbi andmetega, mis saadi DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse kombinatsioonravi kohta 211-lt AL amüloidoosi patsiendilt. Soovitatava annuse 1800 mg puhul olid ennustatud daratumumabi kontsentratsioonid veidi suuremad, kuid üldiselt samades piirides võrreldes hulgimüeloomiga patsientidega.

Tabel 25: Daratumumabi ekspositsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) manustamist AL amüloidoosiga patsientidele

FK omadused	Tsüklid	subkutaanne daratumumab Mediaan (5., 95. protsentiil)
C_{min} (µg/ml)	1. tsükkel, esimene igapäevane annus	138 (86; 195)
	2. tsükkel, viimane igapäevane annus (3. tsükli 1. päeva C_{min})	662 (315; 1037)
C_{max} (µg/ml)	1. tsükkel, esimene igapäevane annus	151 (88; 226)
	2. tsükkel, viimane igapäevane annus	729 (390; 1105)
$AUC_{0...7}$ päeva (µg/ml•päev)	1. tsükkel, esimene igapäevane annus	908 (482; 1365)
	2. tsükkel, viimane igapäevane annus	4855 (2562; 7522)

Patsientide erirühmad

Vanus ja sugu

Põhinedes populatsiooni FK analüüsil patsientidel (33...92 aastat), kes said monoteeraapiat või mitmesuguseid kombinatsioonravisid, ei mõjutanud patsiendi vanus olulisel määral daratumumabi farmakokineetikat. Patsiendid ei vaja individuaalset lähenemist vanuse alusel.

Sugu mõjutas hulgimüeloomiga patsientidel farmakokineetilisi omadusi statistiliselt olulisel määral, kuid mitte AL amüloidoosiga patsientidel. Naistel täheldati veidi suuremaid ekspositsioone kui meestel, kuid ekspositsioonide erinevusi ei peetud kliiniliselt oluliseks. Patsiendid ei vaja individuaalset lähenemist soo alusel.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga läbi viidud. Populatsiooni FK analüüs viidi läbi olemasolevate neerufunktsiooni andmete alusel hulgimüeloomiga patsientidel, kes said DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga monoteeraapiat või mitmesuguseid kombinatsioonravisid hulgimüeloomi või AL amüloidoosiga patsientidel. Daratumumabi ekspositsioonis ei täheldatud olulisi erinevusi neerukahjustusega ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole vormikohaseid uuringuid DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga läbi viidud.

Populatsiooni FK analüüs viidi läbi hulgimüeloomiga patsientidel, kes said DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga monoteeraapiat või mitmesuguseid kombinatsioonravisid hulgimüeloomi ja AL amüloidoosiga patsientidel. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused daratumumabi ekspositsioonides normaalse maksafunktsiooniga ja kerge maksakahjustusega patsientidel. Mõõduka ja raske maksakahjustusega patsiente oli liiga vähe, seega ei saa nende patsiendirühmade kohta teha märkimisväärsed järeldusi.

Rass

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga monoteeraapiat või erinevaid kombinatsioonravisid saanud patsientide populatsiooni FK analüüsi põhjal olid daratumumabi ekspositsioonid kõigi rasside lõikes sarnased.

Kehakaal

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi ühtlase annuse 1800 mg manustamisel monoteraapiana saavutati piisav ekspositsioon kõigis kehakaalu rühmades. Hulgimüeloomiga patsientidel oli keskmine annustamiseelne $C_{\min}$ 3. tsükli 1. päeval väiksema kehakaaluga alarühmas (≤ 65 kg) 60% suurem ja suurema kehakaaluga alarühmas (≥ 85 kg) 12% väiksem võrreldes intravenoosse daratumumabi alarühmaga. Mõnedel patsientidel kehakaaluga > 120 kg täheldati väiksemat ekspositsiooni, mille tagajärjeks võib olla vähenenud efektiivsus, kuid see tähelepanek põhineb väikesel arvul patsientidel.

AL amüloidoosiga patsientidel ei täheldatud olulisi erinevusi annustamiseses $C_{\min}$ tasemes erineva kehakaalu korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised andmed on saadud daratumumabi uuringutest šimpansitel ning surrogaat-CD38-vastaste antikehadega makaakidel. Kroonilise toksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Daratumumabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

Daratumumabi võimalike reproduktsiooni- või arengutoksiliste toimete hindamiseks ega võimaliku kahjuliku toime hindamiseks meeste või naiste viljakusele ei ole loomkatseid läbi viidud.

Rekombinantse inimese hüaluronidaasiga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse, genotoksilisuse ega fertiilsuse uuringuid. Ahvidel, kellele manustati subkutaanselt 22 000 ühikut/kg nädalas (12 korda suurem kui inimeste annus) 39 nädala jooksul, ei esinenud toimeid reproduktiivsetele kudedele ja sugufunktsioonile ega süsteemset ekspositsiooni hüaluronidaasile. Kuna hüaluronidaas on endogeense inimese hüaluronidaasi rekombinantne vorm, ei ole kartsinogeenseid, mutageenseid ega muid toimeid oodata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

Histidiin

Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

Metioniin

Polüsorbaat 20 (E432)

Sorbitool (E420)

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi kasutada teiste materjalidega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Kõlblikkusaja kestel võib läbistamata korgiga viaale säilitada toatemperatuuril (≤ 30 °C) ühekordse ajaperioodi jooksul kestusega kuni 24 tundi. Kui ravimpreparaat on külmkapist välja võetud, ei tohi seda külmkappi tagasi panna (vt lõik 6.6).

Ettevalmistatud süstal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul külmkapi tingimustes (2 °C...8 °C) ning seejärel kuni 12 tunni jooksul temperatuuril 15 °C...25 °C ja tubases valguses. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avatud ravimpreparaadi säilitamistingimused (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

15 ml kontsentraati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist kork ja eemaldatava kattega alumiiniumist ümbris. Viaalis on 1800 mg daratumumabi. Pakendi suurus: 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja see on kasutamiseks valmis.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus peab olema selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane lahus. Mitte kasutada, kui lahuses on läbipaistmatuid osakesi, värvimuutusi või teisi võõrosakesi.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on kokkusobiv polüpropüleenist või polüetüleenist süstla materjaliga; polüpropüleenist, polüetüleenist või polüvinüülkloriidist (PVC) subkutaanse infusiooni komplektidega; samuti roostevabast terasest ülekande- ja süstenõeltega.

Avamata viaal

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse viaal tuleb külmkapist (2 °C...8 °C) välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (≤ 30 °C). Läbistamata korgiga viaali võib toatemperatuuril ja tubases valguses säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult. Mitte loksutada.

Ettevalmistatud süstal

Annustamissüstal valmistada ette kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Tõmmata viaalist süstlasse 15 ml lahust, kasutades 18G...22G ülekandenõela, millel on ühtlane kaldlõige, et minimeerida riski punnkorgi tükide pudenemiseks viaali. Sisestada nõel viaali punnkorgil oleva rõnga piirides ning 90-kraadise nurga all, ja minimeerida torgete arvu, et ennetada punnkorgi purunemist. Kontrollida süstla sisu veendumaks, et selles ei ole tahkeid osakesi, värvimuutusi ega teisi võõrkehi.

Viaalist süstlasse tõmmatud DARZALEX'i subkutaanset süstelahust säilitada kuni 24 tundi külmkapis ja seejärel kuni 12 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja tubases valguses (vt lõik 6.3). Kui süstalt on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1101/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. jaanuar 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerød, 3400
Taani

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Iirimaa

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon, Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne DARZALEX'i (daratumumabi) turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusmaterjalide sisu ja formaadi, eesmärgiga suurendada teadlikkust olulisest tuvastatud riskist [„Mõju vere tüpiseerimisele (haruldased antikehad) (kaudne Coombsi test)“] ning anda juhiseid sellega toimetulekuks.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus DARZALEX'i (daratumumabi) turustatakse, kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid, kes eeldatavasti puutuvad kokku selle ravimpreparaadiga seoses ravi määramise või saamisega või ravimi hankimisega, on varustatud või omavad ligipääsu alljärgnevale.

Koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele ja vereteenistustele peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Juhised tervishoiutöötajatele ja vereteenistustele, mis käsitlevad vere tüpiseerimisel tekkivate häirete riski ning riski minimeerimise võtteid;
- Patsiendi hoiatuskaart.

Juhised tervishoiutöötajatele ja vereteenistustele peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Enne daratumumabiga ravi alustamist peavad kõigil patsientidel olema tehtud veregrupi määramine ja antikehaskriining; teise võimalusena võib kaaluda ka fenotüüpiseerimist;
- Daratumumabi mõjul positiivne Coombsi testi tulemus (häirib vere ristsobitamist) võib püsida kuni 6 kuud pärast ravimi viimast infusiooni, seetõttu peab tervishoiutöötaja soovitama patsiendile, et ta kannaks Patsiendi hoiatuskaarti endaga kaasas, kuni ravi lõpetamisest on möödunud 6 kuud;
- Daratumumabi seondumine punaste verelibledega (RBCs) võib varjata väikeste antigeenide vastaste antikehade määramist patsiendi seerumis;
- Patsiendi ABO ja RH veregrupi määramine ei ole häiritud;
- Daratumumabi mõju vähendavate meetodite hulka kuuluvad RBC reagendi töötlemine ditiotreitoliga (DTT), mis lõhub daratumumabi sidemed, või muud kohalikul tasemel valideeritud meetodid. Kell-veregrupisüsteem on samuti tundlik DTT suhtes, seepärast tuleb pärast alloantikehade DTT-töödeldud RBC-ga läbi viidud välistamise või tuvastamise uuringut laborist väljastada K-negatiivsed ühikud. Teise võimalusena võib kaaluda ka genotüüpiseerimist;
- Erakorralise transfusiooni vajadusel saab üle kanda sobitamata ABO/RhD-kokkusobivaid erütrotsüüte vastavalt kohaliku vereteenistuse heale tavale;
- Plaanilise transfusiooni korral peab tervishoiutöötaja teavitama verikeskust patsiendi omapärase, mis mõjutab kaudsete antiglobuliinestide tulemusi;
- Viide vajadusele lugeda ravimi omaduste kokkuvõtet (SPC);

- Viide vajadusele anda patsiendile Patsiendi hoiatuskaart ja soovitada neil lugeda pakendi infolehte (PL).

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Hoiatav sõnum tervishoiutöötajatele, kes mis tahes ajahetkel osutavad patsiendile arstiabi, kaasa arvatud erakorralise abi tingimustes, et patsient saab ravi DARZALEX'iga (daratumumabiga) ning et see ravi on seotud olulise tuvastatud riskiga [mõju vere tüpiseerimisele (väikesed antigeenid) (positiivne kaudne Coombsi test)], mis võib püsida kuni 6 kuud pärast selle ravimi viimast infusiooni; samuti selge märkus, et patsient peab seda hoiatuskaarti endaga kaasas kandma, kuni ravi lõpetamisest on möödunud 6 kuud;
- DARZALEX'i (daratumumabi) raviks määranud isiku kontaktandmed;
- Viide vajadusele lugeda pakendi infolehte (PL).

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

11 PAKENDIST KOOSNEVA ALUSTUSPAKENDI KARP (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
daratumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 5 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg daratumumabi (20 mg/ml).
Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 400 mg daratumumabi (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420), süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

Alustuspakend: 11 viaali (6 x 5 ml viaali + 5 x 20 ml viaali)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1101/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (100 mg/400 mg) 1 VIAALI SISALDAVALE VAHEPAKENDILE/ALUSTUSPAKENDI OSA (ILMA SINISE RAAMITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
daratumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 5 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg daratumumabi (20 mg/ml).
Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 400 mg daratumumabi (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420), süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal, 100 mg/5 ml
1 viaal, 400 mg/20 ml
Alustuspakendi osa, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1101/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (100 mg/400 mg) (SINISE RAAMIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
daratumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 5 ml kontsentraadi viaal sisaldab 100 mg daratumumabi (20 mg/ml).

Üks 20 ml kontsentraadi viaal sisaldab 400 mg daratumumabi (20 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420), süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

1 viaal, 100 mg/5 ml

1 viaal, 400 mg/20 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

daratumumabum

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

DARZALEX 1800 mg süstelahus
daratumumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 15 ml viaal sisaldab 1800 mg daratumumabi (120 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420), süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult subkutaanseks kasutamiseks

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1101/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

darzalex

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

DARZALEX 1800 mg süstelahus
daratumumabum
Subkutaanne
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

15 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat daratumumab (*daratumumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist
3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas DARZALEX'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on DARZALEX

DARZALEX on vähiravim, mis sisaldab toimeainet daratumumab. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis on loodud ära tundma ja haakuma spetsiifiliste sihtmärkide külge teie kehas. Daratumumab on loodud haakuma spetsiifiliste vähirakkude külge teie kehas, et immuunsüsteem saaks vähirakud hävitada.

Milleks DARZALEX'i kasutatakse

DARZALEX'i kasutatakse 18-aastastel või vanematel täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi vähkkasvaja, mida nimetatakse hulgemüeloomiks. See on luuüdi vähk.

2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist

DARZALEX'i ei tohi teile manustada

- kui olete daratumumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage DARZALEX'i, kui eelnev kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse DARZALEX'i.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne DARZALEX'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Infusioonireaktsioonid

DARZALEX'i manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosne infusioon). Iga kord enne ja pärast DARZALEX'i infusiooni antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada infusioonireaktsioonide tekkevõimalust (vt lõik „Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX'iga“ lõigus 3). Selline reaktsioon võib tekkida infusiooni ajal või 3 päeva jooksul pärast infusiooni.

Mõningatel juhtudel võib tekkida raske allergiline reaktsioon, mille korral esineb näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus või sügelev lööve (nõgestõbi). Mõned tõsisest allergilistest reaktsioonidest ja teistest rasketest infusioonireaktsioonidest on lõppenud surmaga.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ükskõik milline infusioonireaktsioonidest või nendega seotud sümptomitest, mis on loetletud lõigu 4 alguses.

Kui teil tekib infusioonireaktsioon, võite vajada teisi ravimeid. Võimalik, et teie infusiooni kiirust tuleb aeglustada või tuleb infusioon peatada. Reaktsiooni taandumisel või nõrgenemisel saab infusiooni taas jätkata.

Need reaktsioonid tekivad kõige tõenäolisemalt esimese infusiooni ajal. Kui teil juba ühel korral tekkis infusioonireaktsioon, siis selle kordumine on vähem tõenäoline. Teie arst võib otsustada loobuda DARZALEX'i kasutamisest, kui teil tekkis tugev infusioonireaktsioon.

Vererakkude arvu vähenemine

DARZALEX võib vähendada infektsioonide eest kaitsvate valgete vereliblede ning verehüübimises osalevate vereliistakute (trombotsüütide) arvu. Rääkige oma arstile, kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptomeid, nagu palavik, hingamisraskus, köha, kõrvetav tunne või valu urineerimisel, või mis tahes trombotsüütide arvu vähenemise sümptomeid, nagu verevalumid või veritsemised.

Vereülekanded

Kui te vajate vereülekannet, siis tehakse teile vereanalüüsid veregrupi määramiseks. DARZALEX mõjutab selle vereanalüüsi tulemusi. Teatage analüüsi tegevale isikule, et te saate ravi DARZALEX'iga.

B-hepatiit

Rääkige oma arstile, kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. See on tähtis, sest DARZALEX võib põhjustada B-hepatiidi viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Teie arst kontrollib teid selle infektsiooni nähtude suhtes enne ravi, ravi ajal ja mõne aja jooksul pärast ravi DARZALEX'iga. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib süvenev väsimus või kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke DARZALEX'i lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest on teadmata, kuidas see ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja DARZALEX

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ravimid, mida saate osta ilma retseptita ning taimsed ravimid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui rasestute selle ravimi kasutamise ajal, teatage sellest koheselt oma arstile või meditsiiniõele. Te peate koos arstiga otsustama, kas ravist saadav kasu ületab riskid teie lapsele.

Rasestumisvastased vahendid

DARZALEX'iga ravi saavad naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu.

Imetamine

Te otsustate koos arstiga, kas imetamisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapse tervisele. Ravim võib jõuda ema rinnapiima ja ei ole teada, kuidas see teie last võib mõjutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast DARZALEX'i manustamist võite tunda väsimust, mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

DARZALEX sisaldab sorbitooli

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil esineb pärilik fruktoositalumatus.

DARZALEX sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 20 ühes ml-s, mis vastab 2,0 mg-le 5 ml viaali kohta.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 20 ühes ml-s, mis vastab 8,0 mg-le 20 ml viaali kohta.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse**Kui palju ravimit teile manustatakse**

Teie arst arvutab välja teile sobiva DARZALEX'i annuse ja raviskeemi. DARZALEX'i annus sõltub teie kehakaalust.

Tavaliselt on DARZALEX'i algannus 16 mg ühe kg kehakaalu kohta. DARZALEX'i võidakse manustada ainsa ravimina või koos teiste hulgimüeloomi raviks kasutatavate ravimitega.

DARZALEX'i manustamine eraldi on järgmine:

- esimesel 8 nädalal üks kord nädalas
- järgmise 16 nädala jooksul iga 2 nädala järel
- seejärel iga 4 nädala järel, kuni teie seisund ei halvene.

Kui DARZALEX'i manustatakse koos teiste ravimitega, võib teie arst muuta annustevahelisi vaheaegu ning ka seda, kui palju ravisid te saate.

Esimesel nädalal võib arst manustada teile DARZALEX'i annuse jagatuna kahele järjestikusele päevale.

Kuidas teile ravimit manustatakse

DARZALEX'i manustab teile arst või meditsiiniõde. Seda manustatakse tilkinfusioonina veeni (intravenoosne infusioon) mitme tunni jooksul.

Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX'iga

Teile võidakse anda ravimeid, mis vähendavad riski vöötohatise tekkeks.

Enne igakordset DARZALEX'i infusiooni antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalust infusioonireaktsioonide tekkeks. Need ravimid on järgmised:

- allergilise reaktsiooni vastased ravimid (antihistamiinid)
- põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid)
- palavikualandajad (näiteks paratsetamool).

Pärast igakordset DARZALEX'i infusiooni antakse teile ravimeid (näiteks kortikosteroide), et vähendada võimalust infusioonireaktsioonide tekkeks.

Hingamisteede haigustega inimesed

Kui teil on hingamisteede haigus, näiteks astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), siis antakse teile sissehingatavaid ravimeid, mis aitavad leevendada teie hingamisraskust:

- ravimeid, mis aitavad säilitada kopsusiseste hingamisteede avatust (bronhodilataatorid)
- ravimeid, mis vähendavad kopsudes turset ja ärritust (kortikosteroidid).

Kui teile manustatakse DARZALEX'i rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Tõenäoliselt seda ei juhtu, kuid kui teile siiski manustatakse liiga palju ravimit (üleannus), siis jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate DARZALEX'i manustamiseks kokkulepitud aja

Et teie ravi kindlasti toimiks, on väga tähtis, et te läheksite alati kokkulepitud ajal kohale. Kui teil jäi arsti juures käimata, siis leppige kokku uus aeg nii kiiresti kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusioonireaktsioonid

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest infusioonireaktsiooni nähtudest infusiooni ajal või 3 päeva jooksul pärast infusiooni. Võimalik, et vajate teisi ravimeid või tuleb teie infusiooni kiirust vähendada või infusioon peatada.

Nende reaktsioonide puhul esineb järgmisi sümptomeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- külmavärinad
- kurguvalu, köha
- iiveldus
- oksendamine
- nina sügelus, vesine nohu või ninakinnisus
- õhupuudus või muud hingamisprobleemid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebamugavustunne rindkeres
- pearinglus või joobnud tunne (hüpotensioon)
- sügelus
- hingeldus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus või sügelev lööve (nõgestõbi). Vt lõik 2.
- valu silmas
- hägune nägemine.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalmainitud infusioonireaktsioonidest, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- palavik
- väga suur väsimustunne
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- kõhukinnisus
- vähenenud söögiisu
- unehäired
- peavalu
- pearinglus
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust või valu
- kõrge vererõhk
- nahalööve
- lihasspasmid

- labakäte, labajalgade või jalgade tursed
- nõrkustunne
- lihase- ja liigesevalu (sh seljavalu ja lihasevalu rindkere piirkonnas)
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- bronhiit
- hingamisteede infektsioonid – näiteks ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- veres hapnikku transportivate punaste vereliblede väike arv (aneemia)
- infektsioonidega võitlevate valgete vereliblede väike arv (neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia)
- verehüübimises osalevate teatud tüüpi vererakkude – trombotsüütide – väike arv (trombotsütopeenia)
- vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
- ebataoline tunne nahal (näiteks torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne)
- COVID-19.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebaregulaarne südame löögisagedus (kodade virvendus)
- vedeliku kogunemine kopsudesse, mis põhjustab õhupuudust
- kuseteede infektsioon
- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis)
- dehüdratsioon
- minestus
- külmavärinad
- madal vererõhk
- kehakaalu langus
- veresuhkru kõrge tase
- vere väike kaltsiumisisaldus
- vere väike antikehade (immunoglobuliinide) sisaldus – need aitavad võidelda infektsioonidega (hüpogammaglobulineemia)
- kõhunäärme põletik
- sügelus
- teatud tüüpi herpesviirusinfektsioon (tsütomegaloviiruse infektsioon).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- maksapõletik (hepatiit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas DARZALEX'i säilitada

DARZALEX'i hoitakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja viskab ära ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida DARZALEX sisaldab

- Toimeaine on daratumumab. Üks ml kontsentrati sisaldab 20 mg daratumumabi. Üks 5 ml kontsentrati viaal sisaldab 100 mg daratumumabi. Üks 20 ml kontsentrati viaal sisaldab 400 mg daratumumabi.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420) ja süstevesi (vt „DARZALEX sisaldab sorbitooli“ lõigus 2).

Kuidas DARZALEX välja näeb ja pakendi sisu

DARZALEX on infusioonilahuse kontsentrati. See on värvitu kuni kollane vedelik.

DARZALEX on saadaval kartongkarbis, mis sisaldab 1 klaasviaali.

DARZALEX on saadaval ka alustuspakendina, milles on 11 viaali (6 x 5 ml viaali + 5 x 20 ml viaali).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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 ehf.
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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Valmistage infusioonilahus, pidades kinni aseptika reeglitest, järgnevalt kirjeldatud viisil:

- Arvutage patsiendi kehakaalu alusel välja annus (mg), DARZALEX'i lahuse vajalik kogumaht (ml) ja vajaminev DARZALEX'i viaalide arv.
- Kontrollige, et DARZALEX'i lahus oleks värvitu kuni kollane. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvuse muutust, läbipaistmatuid või muid võõrosakesi.
- Aseptika reeglitest kinni pidades tõmmake naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse infusioonikott/konteinerist välja selline kogus lahust, mis vastab vajalikule DARZALEX'i lahuse kogumahule.
- Tõmmake süstlasse vajalik kogus DARZALEX'i lahust. Lahjendamiseks lisage see naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust sisaldavasse infusioonikotti/konteinerisse. Infusioonikott/konteiner peab olema toodetud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiini segust (PP+PE). Lahjendamisel tuleb kinni pidada aseptika nõuetest. Kogu viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.
- Lahuse segamiseks keerake kott/konteiner ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida värvuse muutuste ja võõrkehade suhtes. Lahjendatud lahuses võivad moodustuda väga väikesed läbipaistvad kuni valged valgulised osakesed, sest daratumumab on valk. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid läbipaistmatuid osakesi, värvuse muutust või muid võõrkehaid.
- Kuna DARZALEX ei sisalda konservante, tuleb lahjendatud lahus manustada 15 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kulunud aeg) toatemperatuuril (15 °C...25 °C) ja tubases valguses säilitamisel.
- Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahjendatud lahust manustamiseni säilitada maksimaalselt 24 tundi külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.
- Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusioonina infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja infusiooniliinisisese steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega polüeetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Kasutada tohib polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVC, PP või PE manustamissüsteeme.
- Ärge infundeerige DARZALEX'i samaaegselt sama intravenoosse tee kaudu koos teiste ravimitega.
- Allesjäänud infusioonilahust ei tohi säilitada korduva kasutamise eesmärgil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

DARZALEX 1800 mg süstelahus daratumumab (*daratumumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist
3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas DARZALEX'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on DARZALEX

DARZALEX on ravim, mis sisaldab toimeainet daratumumabi. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse monoklonaalseteks antikehadeks. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis on loodud ära tundma ja haakuma spetsiifiliste sihtmärkide külge teie kehas. Daratumumab on loodud haakuma spetsiifiliste ebanormaalsete vererakkude külge teie kehas, et immuunsüsteem saaks need rakud hävitada.

Milleks DARZALEX'i kasutatakse

DARZALEX'i kasutatakse 18-aastastel või vanematel täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi vähkkasvaja, mida nimetatakse hulgimüeloomiks. See on luuüdi vähk.

DARZALEX'i kasutatakse 18-aastastel või vanematel täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi vere ja luuüdi häire, mida nimetatakse asümptomaatiliseks hulgimüeloomiks. Sellest võib areneda hulgimüeloom.

DARZALEX'i kasutatakse ka 18-aastastel või vanematel täiskasvanutel, kellel on teatud tüüpi vere häire, mida nimetatakse AL amüloidoosiks. AL amüloidoosi korral toodavad ebanormaalsed vererakud liigeses koguses ebanormaalseid valke, mis kuhjuvad erinevatesse elunditesse, põhjustades häireid nende elundite normaalses funktsioneerimises.

2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist

DARZALEX'i ei tohi teile manustada

- kui olete daratumumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage DARZALEX'i, kui eelnev kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, enne kui teile manustatakse DARZALEX'i.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne DARZALEX'i kasutamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Infusioonireaktsioonid

DARZALEX'i manustatakse subkutaanse süstena, süstides ravimit väikese nõela abil teie naha alla. Enne ja pärast iga süstet antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada infusioonireaktsioonide

tekkevõimalust (vt lõik „Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX’iga“ lõigus 3). Need reaktsioonid tekivad kõige tõenäolisemalt esimese süste ajal ja enamik reaktsioone tekivad süstimise päeval. Kui teil juba ühel korral tekkis infusioonireaktsioon, on selle kordumine vähem tõenäoline. Siiski on võimalik hiliste reaktsioonide teke kuni 3...4 päeva pärast süstet. Kui teil tekib pärast süstet tugev reaktsioon, võib arst võib otsustada, et ta ei kasuta enam teie raviks DARZALEX’i.

Mõningatel juhtudel võib tekkida raske allergiline reaktsioon, mille korral esineb näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus või sügelev lööve (nõgestõbi). Vt lõik 4.

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib ükskõik milline infusioonireaktsioonidest või nendega seotud sümptomitest, mis on loetletud lõigu 4 alguses. Kui teil tekib infusioonireaktsioone, võite te vajada teisi ravimeid sümptomite ravimiseks või on tarvis teie süsted peatada. Reaktsioonide möödumisel või paranemisel saab taas süstetega alustada.

Vererakkude arvu vähenemine

DARZALEX võib vähendada infektsioonide eest kaitsvate valgete vereliblede ning verehüübimises osalevate vereliistakute (trombotsüütide) arvu. Rääkige oma arstile, kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptomeid, nagu palavik, hingamisraskus, köha, kõrvetav tunne või valu urineerimisel, või mis tahes trombotsüütide arvu vähenemise sümptomeid, nagu verevalumid või veritsemised.

Vereülekanded

Kui te vajate vereülekannet, tehakse teile vereanalüüsid veregrupi määramiseks. DARZALEX võib mõjutada selle vereanalüüsi tulemusi. Teatage analüüsi tegevale isikule, et te saate ravi DARZALEX’iga.

B-hepatiit

Rääkige oma arstile, kui teil on kunagi olnud või võib praegu olla B-hepatiidi infektsioon. See on tähtis, sest DARZALEX võib põhjustada B-hepatiidi viiruse uuesti aktiivseks muutumist. Teie arst kontrollib teid selle infektsiooni nähtude suhtes enne ravi, ravi ajal ja mõne aja jooksul pärast ravi DARZALEX’iga. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib süvenev väsimus või kui teie nahk või silmavalged muutuvad kollaseks.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke DARZALEX’i lastele ja alla 18-aastastele noorukitele, sest on teadmata, kuidas see ravim neile mõjub.

Muud ravimid ja DARZALEX

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Siia kuuluvad ka ravimid, mida saate osta ilma retseptita ning taimsed ravimid.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi teile manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui te rasestute selle ravimi kasutamise ajal, teatage sellest koheselt oma arstile või meditsiiniõele. Te peate koos arstiga otsustama, kas ravist saadav kasu ületab riskid teie lapsele.

Rasestumisvastased vahendid

DARZALEX’iga ravi saavad naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu.

Imetamine

Te otsustate koos arstiga, kas imetamisest saadav kasu on suurem kui risk teie lapse tervisele. Ravim võib jõuda rinnapiima ja ei ole teada, kuidas see teie last võib mõjutada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast DARZALEX’i manustamist võite tunda väsimust, mis võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 15 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab sorbitooli

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid või teil on diagnoositud pärilik harvaesinev fruktoositalumatus (mistõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab polüsorbaati

Ravim sisaldab 0,4 mg polüsorbaati 20 ühes ml-s, mis vastab 6,0 mg-le 15 ml viaali kohta. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse

Kui palju ravimit teile manustatakse

DARZALEX'i subkutaanse süste annus on 1800 mg.

DARZALEX'i võidakse manustada ainsa ravimina või koos teiste hulgimüeloomi raviks kasutatavate või teiste AL amüloidoosi raviks kasutatavate ravimitega. DARZALEX'i manustatakse tavaliselt järgmiselt:

- esimesel 8 nädalal üks kord nädalas
- järgmise 16 nädala jooksul iga 2 nädala järel
- seejärel iga 4 nädala järel, kuni teie seisund ei halvene.

Kui DARZALEX'i manustatakse koos teiste ravimitega, võib teie arst muuta annustevahelisi vaheaegu ning ka seda, kui palju ravisid te saate.

Kuidas teile ravimit manustatakse

DARZALEX'i manustab teile arst või meditsiiniõde süstena naha alla (subkutaanse süstena), mis kestab ligikaudu 3 kuni 5 minutit. Seda manustatakse kõhupiirkonda (kõhtu), mitte teistesse kehaosadesse, ning samuti mitte kõhu piirkondadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või kus asuvad armid.

Kui tunnete süstimise ajal valu, võib arst või meditsiiniõde süstimise katkestada ning manustada allesjäänud ravimi teise piirkonda teie kõhul.

Teie arst otsustab, kas teie või teie hooldaja võite manustada DARZALEX'i pärast asjakohase väljaõppe saamist.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kui tunnete ennast halvasti, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Küsige oma arstilt, millal tuleb ravimit süstida ja millal on jälgimisvisiidid.

Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX'iga

Teile võidakse anda ravimeid, mis vähendavad riski vöötohatise tekkeks.

Enne iga DARZALEX'i süstet antakse teile ravimeid, mis aitavad vähendada võimalust infusioonireaktsioonide tekkeks. Need ravimid on järgmised:

- allergilise reaktsiooni vastased ravimid (antihistamiinid)
- põletikuvastased ravimid (kortikosteroidid)
- palavikualandajad (näiteks paratsetamool).

Pärast iga DARZALEX'i süstet antakse teile ravimeid (näiteks kortikosteroide), et vähendada võimalust infusioonireaktsioonide tekkeks.

Hingamisteede haigustega inimesed

Kui teil on hingamisteede haigus, näiteks astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK), antakse teile sisse hingatavaid ravimeid, mis aitavad leevendada teie hingamisraskust:

- ravimeid, mis aitavad säilitada kopsusiseste hingamisteede avatust (bronhodilataatorid)
- ravimeid, mis vähendavad kopsudes turset ja ärritust (kortikosteroidid).

Kui teile manustatakse DARZALEX'i rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile arst või meditsiiniõde. Tõenäoliselt seda ei juhtu, kuid kui teile siiski manustatakse liiga palju ravimit (üleannustamine), jälgib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui te unustate DARZALEX'i manustamiseks kokkulepitud aja

Et teie ravi kindlasti toimiks, on väga tähtis, et te läheksite alati kokkulepitud ajal kohale. Kui teil jäi arsti juures käimata, siis leppige kokku uus aeg nii kiiresti kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusioonireaktsioonid

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest 3...4 päeva jooksul pärast süstet. Võimalik, et vajate teisi ravimeid või tuleb teie süsted katkestada või lõpetada.

Nende reaktsioonide puhul esineb järgmisi sümptomeid:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- külmavärinad
- kurguvalu, köha
- iiveldus
- oksendamine
- nina sügelus, vesine nohu või ninakinnisus
- õhupuudus või muud hingamisprobleemid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebamugavustunne rindkeres
- pearinglus või joobnud tunne (hüpotensioon)
- sügelus
- hingeldus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus või sügelev lööve (nõgestõbi). Vt lõik 2.
- valu silmas
- hägune nägemine.

Kui teil tekib ükskõik milline ülalmainitud infusioonireaktsioonidest, teatage sellest kohe oma arstile või meditsiiniõele.

Süstekoha reaktsioonid

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse kasutamisel võivad tekkida nahareaktsioonid süstekohas või selle ümbruses (paiksed reaktsioonid), kaasa arvatud süstekoha reaktsioonid. Neid reaktsioone esineb

väga sageli (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10st). Sümptomid süstekohal võivad olla nahapunetus, sügelus, turse, valu, verevalumite teke, lööve, veritsus.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- palavik
- väga suur väsimustunne
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- kõhuvalu
- vähenenud söögiisu
- unehäired
- peavalu
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust või valu
- lööve
- lihasspasmid
- lihase- ja liigesevalu (sh valu seljas ja rindkerelihaste valu)
- labakäte, labajalgade või jalgade tursed
- nõrkustunne
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- bronhiit
- hingamisteede infektsioonid – näiteks ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- veres hapnikku transportivate vere punaliblede väike arv (aneemia)
- infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede väike arv (neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia)
- verehüübimises osalevate teatud tüüpi vererakkude – vereliistakute – väike arv (trombotsütopeenia)
- vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)
- COVID-19.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebaregulaarne südame löögisagedus (kodade virvendus)
- vedeliku kogunemine kopsudesse, mis põhjustab õhupuudust
- kuseteede infektsioon
- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis)
- dehüdratsioon
- veresuhkru kõrge tase
- vere väike kaltsiumisisaldus
- vere väike antikehade (immunoglobuliinide) sisaldus – need aitavad võidelda infektsioonidega (hüpogammaglobulineemia)
- pearinglus
- minestus
- külmavärinad
- sügelus
- ebataoline tunne nahal (näiteks torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne)
- kõhunäärme põletik
- kõrge vererõhk
- madal vererõhk
- kehakaalu langus.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st):

- maksapõletik (hepatiit)
- teatud tüüpi herpesviirusinfektsioon (tsütomegaloviiruse infektsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas DARZALEX'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil või viaali etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie tervishoiutöötaja viskab ära ravimid, mida enam ei kasutata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida DARZALEX sisaldab

- Toimeaine on daratumumab. Üks ml lahust sisaldab 120 mg daratumumabi. Üks 15 ml süstelahuse viaal sisaldab 1800 mg daratumumabi.
- Teised koostisosad on rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20), histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 20 (E432), sorbitool (E420) ja süstevesi (vt „DARZALEX sisaldab naatriumi ja sorbitooli“ lõigus 2).

Kuidas DARZALEX välja näeb ja pakendi sisu

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on värvitu kuni kollane vedelik.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on saadaval pappkarbis, mis sisaldab 1 üheannuselist klaasviaali.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DARZALEX'i subkutaanset süstelahust tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Ravivigade vältimiseks on tähtis kontrollida viaali silti, et tagada õige ravimvormi (intravenoosne või subkutaanne ravimvorm) ja annuse manustamine patsiendile nii nagu arst on määranud.

DARZALEX'i süstelahust tohib manustada ainult subkutaanse süstena, kasutades kindlaksmääratud annust. DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on ainult ühekordseks kasutamiseks ja see on kasutamiseks valmis.

- DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on kokkusobiv polüpropüleenist või polüetüleenist süstla materjaliga; polüpropüleenist, polüetüleenist või polüvinüülkloriidist (PVC) subkutaanse infusiooni komplektidega; samuti roostevabast terasest ülekande- ja süstenõeltega.
- DARZALEX'i subkutaanne süstelahus peab olema selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane lahus. Mitte kasutada, kui lahuses on läbipaistmatuid osakesi, värvimuutusi või teisi võõrosakesi.
- DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse viaal tuleb külmapist (2 °C...8 °C) välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (15 °C...30 °C). Läbistamata korgiga viaali võib toatemperatuuril ja tubases valguses säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult. Mitte loksutada.
- Annustamissüstal valmistada ette kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Tõmmata viaalist süstlasse 15 ml lahust, kasutades 18G...22G ülekandenõela, millel on ühtlane kaldlõige, et minimeerida riski punnkorgi tükide pudenumiseks viaali. Sisestada nõel viaali punnkorgil oleva rõnga piirides ning 90-kraadise nurga all, ja minimeerida torgete arvu, et ennetada punnkorgi purunemist. Kontrollida süstla sisu veendumaks, et selles ei ole tahkeid osakesi, värvimuutusi ega teisi võõrkehi.

- Nõela ummistumise vältimiseks ühendage hüpodermiline süstenõel või subkutaanse infusiooni komplekt süstlaga vahetult enne süstimist.

Ettevalmistatud süstla säilitamine

- Kui DARZALEX'i sisaldavat süstalt ei kasutata kohe, võib DARZALEX'i lahust säilitada kuni 24 tundi külmkapis ja seejärel kuni 12 tundi temperatuuril 15 °C...25 °C ja tubases valguses. Kui süstalt on hoitud külmkapis, laske lahusel enne manustamist soojeneda toatemperatuurini.

Manustamine

- Süstige 15 ml DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kõhu nahaalusesse koesse ligikaudu 7,5 cm nabast paremal või vasakul ligikaudu 3...5 minuti jooksul. DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi süstida teistesse kehaosadesse, sest andmed puuduvad.
- Süstekohti tuleb järjestikustel süstimistel vahetada.
- DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi kunagi süstida piirkondadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või piirkondadesse, kus on armid.
- Kui patsient tunneb valu, peab süstimise katkestama või vähendama süstimise kiirust. Kui süstimise aeglustamisel valu ei leevene, tuleb valida teine süstekoht kõhu vastasküljel, et manustada allesjäänud annus.
- Ravi ajal DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega ei tohi teisi subkutaanselt manustatavaid ravimeid manustada DARZALEX'iga samasse kohta.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Järgmine teave on ainult patsientidele ja hooldajatele: Kasutusjuhend

Teie tervishoiutöötaja manustab teile esimesed DARZALEX'i süsted (edaspidi DARZALEX) subkutaanselt (naha alla). Seejärel võite koos arstiga otsustada, et te võite süstida DARZALEX'i kas ise või võib seda teha teie hooldaja. Sel juhul õpetab tervishoiutöötaja teile või teie hooldajale, kuidas DARZALEX'i ette valmistada ja süstida. Kui teil on mis tahes küsimusi seoses enesele süstimisega, pidage nõu oma arstiga.

Säilitamine

Avamata viaali säilitamine

Hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C. Kui DARZALEX'i viaal on külmkapist välja võetud, ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna.

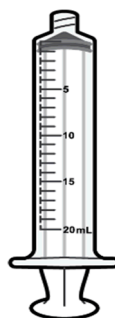
Hoidke ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Tarvikud

Te vajate järgmisi esemeid:



**Ravimi viaal
(sisaldab 16,6 ml)**



**Luer-lock
ühendusega
süstal**



**20 mm
viaaliadapter
steriilses blistris**

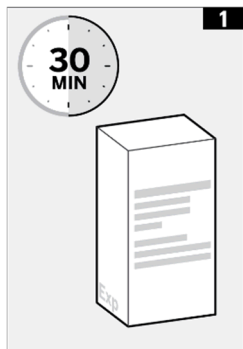


**Luer-lock
ühendusega 25G
subkutaanne
manustamissüsteem**

Samuti läheb tarvis järgmisi esemeid:

- Antiseptilised lapikesed
- Vati- või marlilapike
- Kindad
- Plaaster
- Teravate esemete konteiner
- Kirurgiline teip

1. Kontrollige karpi ja viaali



Laske ravimil soojeneda toatemperatuurini

Võtke viaali sisaldav karp külmkapist välja.

Kontrollige viaali karbilt, ega ravimi kõlblikkusaeg ei ole möödas.

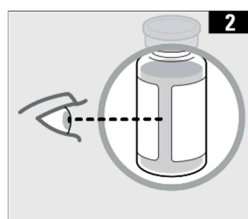
Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödas.

Jätke karp koos viaaliga ligikaudu 30 minutiks seisma.

Sedasi saab vedelik soojeneda temperatuurini, mille juures on ravimit mugav süstida (toatemperatuur).

Hoidke ravimit otsese päikesevalguse eest kaitstult.

Ärge loksutage viaaliga karpi.



Kontrollige viaalis olevat vedelikku

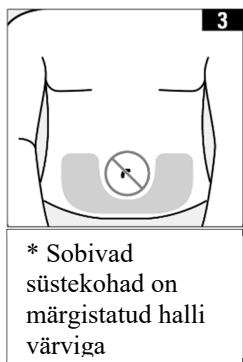
Võtke viaal karbist välja.

Ärge loksutage viaali.

Viaalis olev vedelik peab olema selge ja värvitu kuni helekollane.

Ärge kasutage ravimit, kui vedeliku värv on muutunud või see on hägune või sisaldab mis tahes võõrosakesi, ning pöörduge abi saamiseks oma tervishoiutöötaja poole.

2. Valmistuge süstimiseks



Valige süstekoht kõhul

DARZALEX'i manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).

Süstige kõhupiirkonda **vähemalt 7,5 cm kaugusel nabast.**

Kasutage igaks süsteks erinevat süstekohta.

Ärge süstige kohta, kus nahk on hell, verevalumiga, punetav, ketendav, paksenenud või kõva. Vältige armide ja venitusarmide piirkondi.

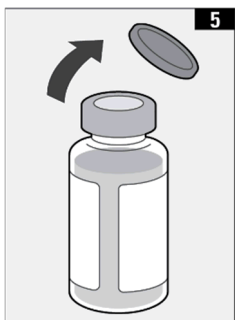


Peske käed ja pange kätte kindad

Peske käed sooja vee ja seebiga väga hoolikalt puhtaks.

Pange kätte kindad. **Ärge** võtke kindaid käest enne, kui annus on manustatud ja süstimiseks kasutatud materjalid on ära visatud.

3. Valmistage ette viaal ja süstal



Eemaldage kork

Tõmmake õhuke hall kork viaali pealt ära, tõstes seda ülespoole.

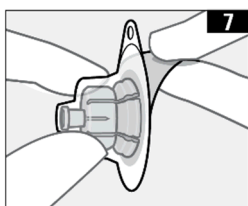
Ärge eemaldage kummist punnkorki.



Puhastage kummist punnkork

Puhastage kummist punnkork antiseptilise lapikesega.

Asetage viaal tasasele aluspinnale.



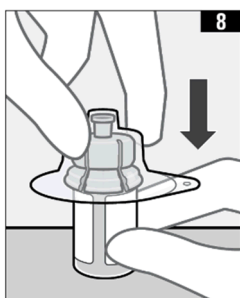
Valmistage ette viaaliadapter

Hoidke steriilset blistrit nii nagu joonisel näidatud.

Rebige ära ja eemaldage paberist tagakülg.

Ärge kordagi puudutage viaaliadapterit.

See võib põhjustada saastumist.



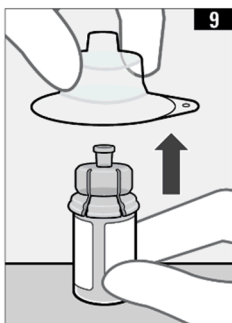
Kinnitage viaaliadapter viaalile

Asetage viaal tasasele aluspinnale ja hoidke selle põhjast kinni.

Seadke viaaliadapter kummist punnkorgi keskosa kohale.

Suruge viaaliadapter otse viaali pealmise osa peale, kuni see klõpsab kindlalt oma kohale.

Ärge asetage viaaliadapterit viaalile nurga all, sest nii võib vedelik süstlasse tõmbamise ajal välja lekkida.



Eemaldage steriilne blister

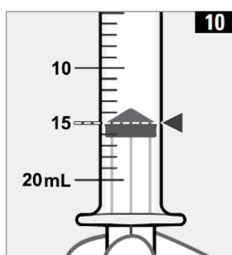
Ärge eemaldage steriilset blistrit viaaliadapterilt enne, kui olete valmis süstla viaaliadapteriga ühendama.

Hoidke viaali püstiasendis, et vältida ravimi lekkeid.

Hoides kinni viaali põhjast, eemaldage steriilne blister, tõstes selle viaalilt otse üles.

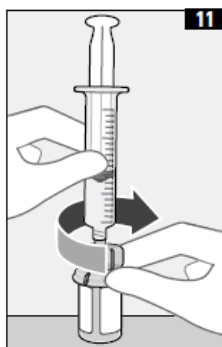
Ärge puudutage viaaliadapteri katmata ava.

See võib põhjustada saastumist.



Täitke süstal õhuga

Tõmmake kolb alla, kuni musta kummikolvi ülemine serv on kohakuti 15 ml märgiga (vt joonis).

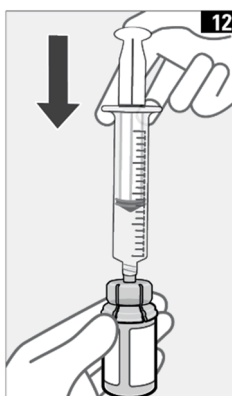


Kinnitage süstal viaaliadapterile

Hoidke viaaliadapteri põhjast kindlalt kinni.

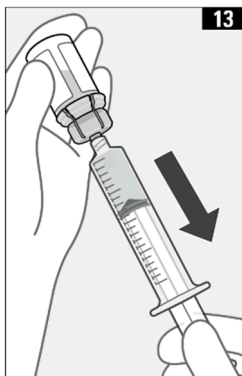
Kinnitage süstal viaaliadapteri külge, keerates süstlaotsa kellaosuti liikumise suunas viaaliadapteri sisse.

Ärge üle keerake.



Süstige kogu õhk viaali

Süstige kogu süstlas olev õhk viaali, et kergendada vedeliku liikumist viaalist süstlasse.



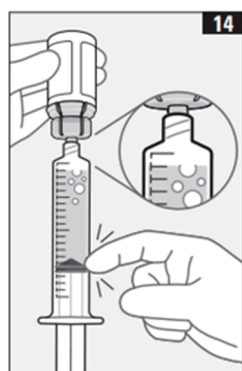
Tõmmake kogu vedelik viaalist süstlasse

Pöörake viaal koos süstlaga tagurpidi.

Hoides viaali koos süstlaga kindlalt käes, tõmmake süstla kolbi nii, et **kogu** vedelik liigub süstlasse.

Ravimi tiheduse tõttu võite te ravimi viaalist süstlasse tõmbamisel tunda vastupanu.

Kontrollige ja veenduge, et viaal on tühi.



Eemaldage kõik õhuvahed või õhumullid

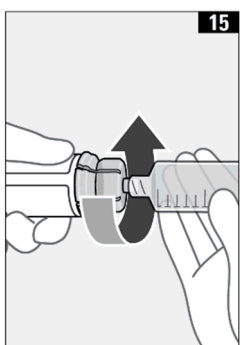
Hoidke süstalt käes nii, et süstla ots on suunatud üles.

Koputage süstla küljele, kuni õhumullid tõusevad pinnale.

Lükake kolbi üles, kuni õhumullid on süstlast tagasi viaali lükatud.

Kontrollige, ega süstlasse ei ole jäänud õhuvahesid ega õhumulle.

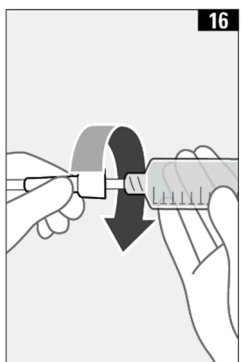
Vajadusel korrake neid samme uuesti.



Eemaldage süstal viaaliadapteri küljest

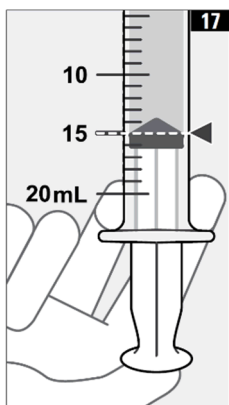
Kui kogu vedelik on süstlasse tõmmatud ja õhumullid on eemaldatud, keerake ettevaatlikult süstal viaaliadapteri küljest lahti. Viaalis võib olla veidi vedelikku, see on normaalne.

Järgige samme lõigus „Hävitamine“, et visata viaal koos viaaliadapteriga teravate esemete konteinerisse.



Kinnitage süstla külge subkutaanne manustamissüsteem

Kinnitage *Luer-lock* ühendusega 25G subkutaanne manustamissüsteem keerava liigutusega süstla külge.



Lükake süstlakolb 15 ml märgini

Ärge eemaldage nõela kaitsekorki.

Hoidke nõela teravate esemete konteineri või ühekordselt kasutatava tassi kohal, et koguda sinna nõelast väljuv vedelik.

Hoidke süstalt käes nii, et süstla ots on suunatud üles.

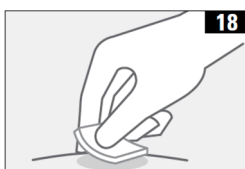
Vajutage aeglaselt kolvile, kuni musta kummikolvi ülemine serv on kohakuti 15 ml märgiga, **et seadistada 15 ml annus.**

Ärge vajutage kolbi 15 ml märgist edasi, sest siis ei saa te kogu annust.

Te näete, et nõelaotsast väljub vedelikku. See on normaalne. Vedelik tuleb ära visata vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Asetage süstal tasasele aluspinnale.

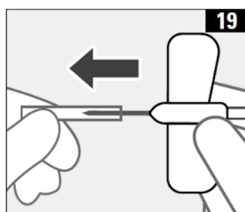
4. Süstige ravim



Puhastage kõhul asuv süstekoht

Pühkige valitud süstekohta antiseptilise lapikesega ja laske kuivada.

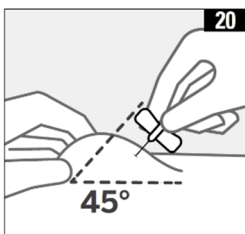
Ärge puudutage süstekohta ega föönitage või puhuge sellele pärast seda, kui olete selle puhastanud.



Eemaldage nõela kaitsekork

Eemaldage nõela kaitsekork subkutaanse manustamissüsteemi nõelalt, tõmmates selle otsesuunas ära.

Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.



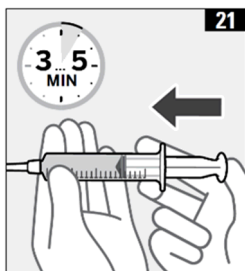
Pigistage nahk volti ja sisestage nõel

Pigistage puhastatud nahk süstekohas ettevaatlikult volti.

Torgake nõel kõhul pigistatud naha sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all.

Vabastage nahavolt.

Võite nõela süstekohta kinnitada kirurgilise teibi abil.

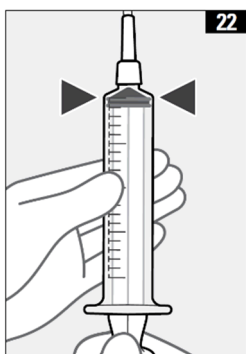


Süstige 15 ml annus

Suruge kolbi ühtlase kiirusega edasi, kuni kogu annus on süstlast manustatud. Selleks peab kuluma ligikaudu 3...5 minutit.

Kolvile vajutades võite tunda vastupanu. See on normaalne. Jätkake aeglaselt kolvile surumist.

Kui tunnete süstekohas valu, tehke paus või aeglustage süstimist. Kui valu püsib, katkestage süstimine ja pöörduge oma tervishoiutöötaja poole.



Veenduge, et kogu annus on manustatud

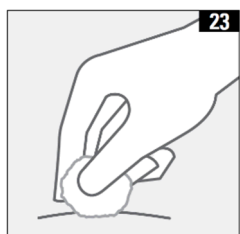
3...5 minuti pärast kontrollige, kas kolb on surutud täielikult lõpuni ehk nii sügavale, kui see süstli silindris minna saab.

See tähendab, et olete manustanud kogu annuse.

Kui kolb ei ole veel jõudnud süstli silindri põhjani, jätkake kolvile surumist, kuni kogu annus on manustatud.

Pärast kogu annuse manustamist eemaldage hoolikalt subkutaanse manustamissüsteemi nõel süstekohast.

Ärge pange nõelale korki tagasi.



Pärast süstimist

Süstekohal võib olla veidi vedelikku.

See on normaalne.

Võite vajutada vati- või marlitupsu ettevaatlikult süstekohale ja hoida seda seal 10 sekundit.

Ärge hõõruge nahka süstekohas. Vajadusel võite süstekoha katta plaastriga.



Hävitamine

Ärge pange nõelale enne äraviskamist korki tagasi.

Kasutatud süstal, subkutaanne manustamissüsteem ja viaal koos viaaliadapteriga tuleb visata torkekindlasse konteinerisse, nt teravate esemete konteinerisse.

Teravate esemete konteiner tuleb hävitada vastavalt kohalikele eeskirjadele.

Antiseptilised lapikesed ja muud tarvikud võib ära visata koos olmeprügiga.