

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg daratumumabot tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként (20 mg daratumumab milliliterenként).

400 mg daratumumabot tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként (20 mg daratumumab milliliterenként).

A daratumumab egy emlős sejtvonalon (kínaihörcsög-ovarium – Chinese Hamster Ovary), rekombináns DNS-technológiával termeltetett, CD38 antigén elleni humán monoklonális IgG1 κ antitest.

Ismert hatású segédanyag

273,3 mg szorbitot (E420) tartalmaz 5 ml-es, oldatos infúziót tartalmazó injekciós üvegenként.

1093 mg szorbitot (E420) tartalmaz 20 ml-es, oldatos infúziót tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat színtelen vagy sárga, pH-ja 5,5 és az ozmolalitása 310–370 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A DARZALEX javallott:

- lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra;
- bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra;
- lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak;
- monoterápiában adva, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akiknél a korábbi kezelés egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor hatóanyagot tartalmazott, és akiknél az utolsó kezelés alatt a betegség progressziója következett be.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A DARZALEX-et egészségügyi szakembernek kell beadnia, olyan környezetben, ahol az újraélesztéshez szükséges feltételek rendelkezésre állnak.

A daratumumabbal járó, infúzióval összefüggő reakciók (*infusion-related reactions*, IRR) kockázatának csökkentése érdekében az infúzió előtt és után gyógyszereket kell adni. Lásd alább „Javasolt egyidejű gyógyszerek”, „Az infúzióval összefüggő reakciók kezelése” és 4.4 pont.

Adagolás

Adagolási rend lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend) és monoterápiaként

A DARZALEX javasolt dózisa 16 mg testtömeg-kilogrammonként, intravénás infúzióban adva, az 1. táblázatban szereplő alábbi adagolási rend szerint:

1. táblázat: DARZALEX adagolási rend lenalidomiddal és dexametazonnal (Rd) kombinálva (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend) és monoterápia	
Hetek	Adagolási rend
1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
9–24. hét ^a	minden második héten (összesen 8 dózis)
A 25. héttől, a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra

A dexametazont heti 40 mg-os dózisban kell adni (vagy 20 mg/hét csökkentett dózisban a >75 éves betegeknek).

A DARZALEX-szel együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban, és a megfelelő Alkalmazási előírásban.

Adagolási rend bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva (6 hetes ciklusból álló adagolási rend)

A DARZALEX javasolt dózisa 16 mg testtömeg-kilogrammonként, intravénás infúzióban adva, a 2. táblázatban szereplő alábbi adagolási rend szerint:

2. táblázat: DARZALEX adagolási rend bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal történő kombináció esetén ([VMP]; 6 hetes ciklusból álló adagolási rend)	
Hetek	Adagolási rend
1–6. hét	hetente (összesen 6 dózis)
7–54. hét ^a	minden harmadik héten (összesen 16 dózis)
A 55. héttől, a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A háromhetenkénti adagolási rend első dózisa a 7. héten kerül beadásra

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 55. héten kerül beadásra

A bortezomib hetente kétszer kerül beadásra az első 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében, melyet heti **egyszeri** alkalmazás követ nyolc további 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében. A DARZALEX-szel adott VMP dózisára és adagolási rendjére vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

Adagolási rend bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinálva (4 hetes ciklusból álló adagolási rend) olyan, újonnan diagnosztizált betegek kezelésére, akik alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

A DARZALEX javasolt dózisa 16 mg testtömeg-kilogrammonként, intravénás infúzióban adva, a 3. táblázatban szereplő alábbi adagolási rend szerint:

3. táblázat: DARZALEX adagolási rend bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal történő kombináció esetén ([VTd]; 4 hetes ciklusból álló adagolási rend)		
Terápiás fázis	Hetek	Adagolási rend
Indukciós kezelés	1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
	9–16. hét ^a	minden második héten (összesen 4 dózis)
Le kell állítani a nagy dózisú kemoterápiához és autológ őssejt-transzplantációhoz		
Konszolidációs kezelés	1–8. hét ^b	minden második héten (összesen 4 dózis)

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra

^b A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 1. héten kerül beadásra, az autológ összejt-transzplantációt követő kezelés újraindításakor

Dexametazont 40 mg-os dózisban kell adni az 1. és 2. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján, és 40 mg-os dózisban a 3–4. ciklus 1–2. napján, majd 20 mg-os dózisban a rákövetkező adagolási napokon (8., 9., 15., 16. nap). 20 mg dexametazont kell adni az 5. és 6. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16. napján.

A DARZALEX-szel együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban, és a megfelelő Alkalmazási előírásokban.

Adagolási rend bortezomibbal és dexametazonnal történő kombináció esetén (3 hetes ciklusból álló adagolási rend)

A DARZALEX javasolt dózisa 16 mg testtömeg-kilogrammonként, intravénás infúzióban adva, a 4. táblázatban szereplő, alábbi adagolási rend szerint:

4. táblázat: DARZALEX adagolási rend bortezomibbal és dexametazonnal (Vd) történő kombináció esetén (3 hetes ciklusból álló adagolási rend)	
Hetek	Adagolási rend
1–9. hét	hetente (összesen 9 dózis)
10–24. hét ^a	minden harmadik héten (összesen 5 dózis)
A 25. héttől, a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A háromhetenkénti adagolási rend első dózisa a 10. héten kerül beadásra

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra

A dexametazont 20 mg-os dózisban kell adni az első 8 bortezomib terápiás ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, vagy csökkentett, 20 mg/hét dózisban a 75 évnél idősebb, sovány betegeknek (BMI<18,5), rosszul beállított diabetes mellitus vagy a szteroid terápiával szembeni korábbi intolerancia esetén.

A DARZALEX-szel együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban, és a megfelelő Alkalmazási előírásban.

Az infúzió sebessége

Hígítás után a DARZALEX infúziót az alábbi, 5. táblázatban bemutatott, kezdeti infúziós sebességgel, intravénásan kell beadni. Az infúzió sebességének további növelése csak az infúziós reakciók hiánya esetén mérlegelhető.

Az alkalmazás elősegítése érdekében az 1. hétre elrendelt, első 16 mg/ttkg-os dózis szétosztható két, egymást követő napra, azaz 8 mg/ttkg az 1. napon és 8 mg/ttkg a 2. napon, lásd alább az 5. táblázatot.

5. táblázat: A DARZALEX (16 mg/ttkg) adásának infúziós sebessége				
	Hígítási térfogat	Kezdeti sebesség (első óra)	Az infúziós sebesség növelése^a	Maximális sebesség
1. heti infúzió				
<i>1. lehetőség (egydózisos infúzió)</i>				
1. hét, 1. nap (16 mg/ttkg)	1000 ml	50 ml/óra	50 ml/óra óránként	200 ml/óra
<i>2. lehetőség (osztott dózisos infúzió)</i>				
1. hét, 1. nap (8 mg/ttkg)	500 ml	50 ml/óra	50 ml/óra óránként	200 ml/óra
1. hét, 2. nap (8 mg/ttkg)	500 ml	50 ml/óra	50 ml/óra óránként	200 ml/óra
2. heti (16 mg/ttkg) infúzió^b	500 ml	50 ml/óra	50 ml/óra óránként	200 ml/óra
Későbbi (3. héttől kezdve, 16 mg/ttkg) infúziók^c	500 ml	100 ml/óra	50 ml/óra óránként	200 ml/óra

-
- ^a Az infúzió sebességének további növelése csak infúziós reakciók hiányában mérlegelhető.
- ^b A 16 mg/ttkg-os dózis esetén 500 ml-es hígítási térfogat csak akkor alkalmazható, ha az előző héten nem voltak infúzióval összefüggő reakciók. Ellenkező esetben a továbbiakban is 1000 ml-es hígítási térfogat alkalmazandó.
- ^c A későbbi infúziók esetén (vagyis a 3. héttől kezdve) a kezdeti sebességet (100 ml/óra) csak akkor szabad módosítani, ha a korábbi infúzió alatt nem voltak infúzióval összefüggő reakciók. Ellenkező esetben a táblázatban a 2. heti infúziós sebességre érvényes utasításokat kell alkalmazni.

Az infúzióval összefüggő reakciók kezelése

A DARZALEX-kezelés előtt az infúzióval összefüggő reakciók (IRR) kockázatának csökkentése érdekében infúzió előtti gyógyszereket kell adni.

Bármilyen fokozatú/súlyosságú, infúzióval összefüggő reakció esetén a DARZALEX infúziót azonnal meg kell szakítani, és a tüneteket kezelni kell.

Az infúzióval összefüggő reakciók kezelése az infúzió sebességének további csökkentését vagy a DARZALEX-kezelés abbahagyását teheti szükségessé, az alább ismertetett módon (lásd 4.4 pont).

- 1-2. fokozatú (enyhe - közepesen súlyos): Amint a reakció okozta tünetek megszűnnek, az infúziót újra kell kezdeni, legfeljebb annak a sebességnek a felével, amely mellett az infúzióval összefüggő reakció megjelent. Ha a betegnél nem észlelhető semmilyen további, infúzióval összefüggő reakciókra utaló tünet, az infúziós sebesség növelése újra elkezdhető, klinikailag megfelelő, legfeljebb 200 ml/órás maximális sebességgel (5. táblázat).
- 3. fokozatú (súlyos): Amint a reakció okozta tünetek megszűnnek, az infúzió újratekzdése mérlegelhető, legfeljebb annak a sebességnek a felével, amely mellett a reakció megjelent. Ha a betegnél nem észlelhető további tünet, az infúziós sebesség növelése újra elkezdhető, megfelelő mértékű emeléssel és időközökkel (5. táblázat). 3. fokozatú tünetek visszatérése esetén a fenti eljárást meg kell ismételni. A DARZALEX adását a harmadik 3. vagy magasabb fokozatú infúziós reakció megjelenése esetén végleg abba kell hagyni.
- 4. fokozatú (életveszélyes): A DARZALEX-kezelést végleg abba kell hagyni.

Kihagyott dózis

Ha a DARZALEX egy tervezett dózisa kimarad, a dózist amilyen hamar csak lehet, be kell adni, és az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell, fenntartva a kezelési intervallumot.

Dózismódosítások

A DARZALEX dózisának csökkentése nem javasolt. Haematologiai toxicitás esetén a vérkép rendeződésének lehetővé tételéhez az adagolás késleltetésére lehet szükség (lásd 4.4 pont). A DARZALEX-szel kombinációban adott gyógyszerekre vonatkozó információkért lásd a megfelelő Alkalmazási előírást.

Javasolt egyidejű gyógyszerek

Az infúzió előtti gyógyszerelés

Az infúzió előtti gyógyszereket az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében minden betegnek, minden DARZALEX infúzió előtt 1–3 órával kell beadni, az alábbiak szerint:

- Kortikoszteroid (hosszú hatású vagy intermedier hatású)
 - Monoterápia:
100 mg metilprednizolon vagy azzal ekvivalens, intravénásan adva. A második infúzió után a kortikoszteroid dózisa csökkenthető (60 mg metilprednizolon *per os* vagy intravénásan).
 - Kombinált kezelés:
20 mg dexametazon (vagy azzal egyenértékű), minden DARZALEX infúzió előtt adva. Amikor a dexametazon a háttérkezelés-specifikus kortikoszteroid, akkor a dexametazon-kezelés dózisa a DARZALEX infúziós napokon infúzió előtti gyógyszerként fog szolgálni (lásd 5.1 pont).

A dexametazont intravénásan kell adni az első DARZALEX infúzió előtt, és a későbbi infúziók előtt a *per os* alkalmazás mérlegelhető. Kiegészítő háttérkezelésként specifikus kortikoszteroidokat (pl. prednizont) nem szabad alkalmazni a DARZALEX infúziós napokon, amikor a betegek infúzió előtti gyógyszerként dexametazont kapnak.

- Lázszállapítók (650–1000 mg paracetamol *per os*).
- Antihisztamin (25–50 mg vagy azzal ekvivalens difenhidramin *per os* vagy intravénásan).

Az infúzió utáni gyógyszerelés

A később megjelenő, infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében az infúzió után gyógyszereket kell adni, az alábbiak szerint:

- Monoterápia:
Per os kortikoszteroidot (20 mg metilprednizolont vagy azzal egyenértékű, intermedier hatású vagy hosszú hatású kortikoszteroidot, a helyi standardoknak megfelelően) kell adni minden infúziót követően, két napig (az infúziót követő napon kezdve).
- Kombinált kezelés:
A DARZALEX infúziót követő napon kis dózisu *per os* metilprednizolon (≤ 20 mg) vagy azzal egyenértékű hatóanyag adása mérlegelendő. Ugyanakkor, ha háttérkezelés-specifikus kortikoszteroidot (pl. dexametazont, prednizont) adnak a DARZALEX infúziót követő napon, akkor lehet, hogy az infúzió utáni kiegészítő gyógyszerek adása nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Ezenkívül azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus obstructiv pulmonalis kórkép szerepel, az infúzió utáni gyógyszerek, köztük a rövid- és a hosszú hatású bronchodilatátorok és inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása mérlegelendő. Az első négy infúzió után, ha a betegnél nem észlelhetők jelentős, infúzióval összefüggő reakciók, ezeket az inhalációs, infúzió utáni gyógyszereket az orvos megítélése szerint abba lehet hagyni.

A herpes zoster vírus reaktiválódás profilaxisa

A herpes zoster vírus reaktiválódás megelőzése érdekében antivirális profilaxis mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A daratumumabbal formális vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Populációs farmakokinetikai analízisek alapján a vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A daratumumabbal formális vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Populációs farmakokinetikai analízisek alapján a májkárosodásban szenvedő betegeknél az adagolás módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Idősek

A dózis módosítását nem tartják szükségesnek (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A DARZALEX biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A DARZALEX intravénásan alkalmazandó. A készítmény 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval történő hígítás után intravénás infúzióban kerül alkalmazásra. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Infúzióval összefüggő reakciók

A DARZALEX súlyos, infúzióval összefüggő reakciókat tud okozni, az anaphylaxiás reakciókat is beleértve (lásd 4.8 pont). Ezek a reakciók életveszélyesek lehetnek, és beszámoltak végzetes kimenetelről is.

Az infúzió teljes ideje alatt minden betegnél monitorozni kell az infúzióval összefüggő reakciókat. Azoknál a betegeknél, akiknél bármilyen fokozatú, infúzióval összefüggő reakció tapasztalható, az infúzió után is folytatni kell a monitorozást, amíg a tünetek meg nem szűnnek.

A klinikai vizsgálatokban infúzióval összefüggő reakciókat a DARZALEX-szel kezelt összes beteg megközelítőleg felénél jelentettek.

Az infúzióval összefüggő reakciók többsége az első infúzió alkalmával fordult elő, és 1-2. fokozatú volt (lásd 4.8 pont). Az összes beteg 4%-ánál volt infúzióval összefüggő reakció több mint egy infúzió esetén. Súlyos reakciók, köztük bronchospasmus, hypoxia, dyspnoe, hypertonia, laryngealis oedema, pulmonalis oedema és szemészeti mellékhatások (beleértve a choroidális effúziót, az akut myopiát és az akut zárt zugú glaukómát) jelentkeztek. A tünetek közé elsősorban az orrdugulás, a köhögés, a garat irritatio, a hidegrázás, a hányás és a hányinger tartozott. Kevésbé gyakori tünet volt a sípoló légzés, az allergiás rhinitis, a láz, a mellkasi diszkomfort, a pruritus, a hypotonia és a homályos látás (lásd 4.8 pont).

A DARZALEX-kezelés előtt az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében a betegeket antihisztaminokkal, lázcsillapítókkal és kortikoszteroidokkal premedikálni kell. A DARZALEX infúziót bármilyen súlyosságú, infúzióval összefüggő reakció esetén meg kell szakítani, és szükség esetén az infúzióval összefüggő reakciók gyógyszeres/szupportív kezelését kell megkezdeni. Azoknál a betegeknél, akiknél 1., 2. vagy 3. fokozatú, infúzióval összefüggő reakciók jelentkeznek, az infúzió ismételt elkezdésekor az infúziós sebességet csökkenteni kell. Ha egy anaphylaxiás reakció vagy életveszélyes (4. fokozatú) infúziós reakció jelentkezik, akkor azonnal megfelelő, sürgős újraélesztést kell kezdeni. A DARZALEX-kezelést azonnal és végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 és 4.3 pont).

A késői típusú, infúzióval összefüggő reakciók kockázatának csökkentése érdekében a DARZALEX infúzió után *per os* kortikoszteroidokat kell adni minden betegnek. Ezenkívül a megjelenő légzőszervi komplikációk kezelésére az infúzió utáni gyógyszerek (pl. inhalációs kortikoszteroidok, rövid- és hosszú hatású bronchodilatátorok) alkalmazása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus obstruktív tüdőbetegség szerepel. Ha szemészeti tünetek jelentkeznek, szakítsa meg a DARZALEX infúzió adását, és kérjen azonnal szemészeti kivizsgálást a DARZALEX-kezelés újrakezdése előtt (lásd 4.2 pont).

Neutropenia/thrombocytopenia

A DARZALEX növelheti a háttérkezelés indukálta neutropeniát és thrombocytopeniát (lásd 4.8 pont). A teljes vérképet a kezelés alatt rendszeres időközönként monitorozni kell a háttérkezelés gyártójának Alkalmazási előírásában foglaltak szerint. A neutropeniás betegeket monitorozni kell a fertőzésre utaló

tünetek tekintetében. A vérkép rendeződésének lehetővé tételéhez a DARZALEX adagolás késleltetésére lehet szükség. A DARZALEX dózisének csökkentése nem javasolt. Transzfúzióval vagy növekedési faktorokkal végzett szupportív kezelés mérlegelendő.

Kölcsönhatás az indirekt antiglobulintesztel (indirekt Coombs-teszt)

A daratumumab kötődik a vörösvértesteken kis mennyiségben megtalálható CD38-hoz, ami pozitív indirekt Coombs-tesztet eredményezhet. A daratumumab-mediálta pozitív indirekt Coombs-teszt az utolsó daratumumab infúzió után akár 6 hónapig is perzisztálhat. Figyelembe kell venni, hogy a vörösvértestekhez kötődő daratumumab elfedheti a betegek szérumában lévő minor antigénekkal szembeni antitestek kimutatását. A betegek ABO és Rh vércsoportjának meghatározását nem befolyásolja.

A betegeket a daratumumab-kezelés előtt tipizálni és szűrni kell. A daratumumab-kezelés elkezdése előtt a helyi gyakorlat szerinti fenotipizálás mérlegelhető. A vörösvértest-genotipizálást nem befolyásolja a daratumumab, és bármikor elvégezhető.

Egy tervezett transzfúzió esetén a vérellátó központot értesíteni kell erről, az indirekt antiglobulin-vizsgálatokat befolyásoló hatásról (lásd 4.5 pont). Amennyiben sürgős transzfúzió szükséges, akkor a helyi vérellátó gyakorlatának megfelelően keresztpróbát nem igénylő ABO/RhD-kompatibilis vörösvértest adható.

A teljes terápiás válasz meghatározását zavaró hatás

A daratumumab egy humán IgG-kappa monoklonális antitest, ami egyaránt kimutatható szérumprotein-elektroforézissel és immunfixációs vizsgálatokkal, melyeket az endogén M-protein klinikai monitorozására használnak (lásd 4.5 pont). Ez az interferencia hatással lehet a teljes terápiás válasz és a betegség progressziójának meghatározására néhány, az IgG-kappa myelomaproteinnal bíró betegnél.

Hepatitis B-vírus- (HBV) reaktiváció

DARZALEX-szel kezelt betegeknél a hepatitis B-vírus (HBV) néhány esetben végzetes kimenetelű reaktiválódásáról számoltak be. A DARZALEX-kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrést kell végezni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a pozitív HBV-szerológia bizonyított, monitorozni kell a HBV-reaktiválódás klinikai és laboratóriumi jeleit a DARZALEX-kezelés alatt, és annak befejezése után még legalább 6 hónapig. A betegeket az aktuális klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni. Amennyiben a klinikai állapot indokolja, megfontolandó a konzultáció egy hepatitis betegség kezelésében jártas szakemberrel.

Azoknál a betegeknél, akiknél a DARZALEX-kezelés alatt HBV-reaktiválódás alakul ki, a DARZALEX-kezelést fel kell függeszteni és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-reaktiválódás megfelelően kontrollálható, a DARZALEX-kezelés újrakezdését a HBV kezelésében jártas orvosokkal kell megbeszélni.

Segédanyagok

A készítmény szorbitot (E420) tartalmaz (lásd 2. pont). Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

A gyógyszer alkalmazása előtt minden egyes beteg esetében meg kell ismerni a részletes kórtörténetet, különös tekintettel az örökletes fruktózintolerancia tüneteinek jelentkezésére.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel az IgG1 κ monoklonális antitest, nem valószínű, hogy az intakt daratumumab renális excretiója és hepaticus enzim-mediálta metabolizmusa jelentős eliminációs útvonalat képvisel. Így a gyógyszer-metabolizáló enzimek variációi várhatóan nem befolyásolják a daratumumab eliminációját. A CD38-on lévő egyedülálló epitóphoz való nagy affinitása miatt a daratumumab várhatóan nem változtatja meg a gyógyszer-metabolizáló enzimeket.

A daratumumabbal kombinált lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib és dexametazon klinikai farmakokinetikai vizsgálatai során nem találtak klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatást a daratumumab és ezek között a kis molekulájú gyógyszerek között.

Kölsönhatás az indirekt antiglobulintesztel (indirekt Coombs-teszt)

A daratumumab kötődik a vörösvértesteken lévő CD38-hoz, és befolyásolja a kompatibilitási vizsgálatot, beleértve az ellenanyagszűrést és a keresztpróbát (lásd 4.4 pont). A daratumumab okozta interferencia csökkentésére irányuló módszerek közé tartozik a reakcióba lépő vörösvértestek ditiotreitolal (DTT) történő kezelése, ami szétbontja a daratumumab-kötődést, vagy egyéb, helyileg validált módszerek. Mivel a Kell vércsoportrendszer is érzékeny a ditiotreitol-kezelésre, az alloantitestek kizárása vagy az alloantitestek DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával történő beazonosítása után Kell-negatív egységeket kell adni. Alternatívaként a fenotipizálás vagy a genotipizálás szintén mérlegelhető (lásd 4.4 pont).

A szérumprotein-elektroforézisre és az immunfixációs vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

A daratumumab kimutatható szérumprotein-elektroforézissel (SPE) és immunfixációs (IFE) vizsgálatokkal, melyeket a monoklonális immunglobulinok (M-protein) okozta kórkép monitorozására használnak. Ez fals pozitív SPE és IFE vizsgálati eredményekhez vezethet azoknál a betegeknél, akiknek IgG-kappa myelomaproteinjük van, ami befolyásolja a teljes terápiás válasz International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumai szerinti értékelését. A teljes terápiás válasz meghatározásának megkönnyítése érdekében a tartós, nagyon jó részleges terápiás választ mutató betegeknél, akiknél feltételezett a daratumumab-interferencia, megfontolandó egy validált daratumumab-specifikus IFE vizsgálat végzése, hogy a beteg szérumában meglévő endogén M-protein megkülönböztetésre kerüljön a daratumumabtól.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a daratumumab-kezelés alatt és az abbahagyását követően még 3 hónapig.

Terhesség

A daratumumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). A DARZALEX alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a daratumumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Darzalex alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a daratumumab férfi vagy női fertilitásra gyakorolt potenciális hatásainak meghatározásához (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DARZALEX nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a daratumumabot alkalmazó betegeknél fáradtságról számoltak be, és ezt gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, bármilyen fokozatú mellékhatások (a betegek $\geq 20\%$) az infúziós reakciók, a fáradtság, a hányinger, a hasmenés, a székrekedés, a láz, a dyspnoe, a köhögés, a neutropenia, a thrombocytopenia, az anaemia, a perifériás oedema, az asthenia, a perifériás neuropathia, a felső légúti fertőzés, a musculoskeletalis fájdalom és a COVID-19 voltak. Súlyos mellékhatás volt a sepsis, a pneumonia, a bronchitis, a felső légúti fertőzés, a pulmonalis oedema, az influenza, a láz, a dehydratio, a hasmenés és a pitvarfibrilláció.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 6. táblázat a DARZALEX-et kapó betegeknél előforduló mellékhatásokat foglalja össze. Ezek az adatok a DARZALEX-expozíciót (16 mg/ttkg) tükrözik 2066 myeloma multiplexben szenvedő betegnél, köztük 1910 olyan betegnél, akik a DARZALEX-et háttérkezeléssel kombinációban kapták, és 156 olyan betegnél, akik a DARZALEX-et monoterápiaként kapták. A táblázat a forgalombahozatalt követően észlelt mellékhatásokat is tartalmazza.

Az MMY3006 vizsgálatban a kinyert CD34+ sejtek száma számszerűen alacsonyabb volt a D-VTd-karon, mint a VTd-karon (medián: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), és azon betegek közül, akik befejezték a mobilizációt, a D-VTd-csoportban többen kaptak plerixafort, mint a VTd-karon (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). A transzplantált betegek esetében az átültetett sejtek megtapadása és a haemopoeticus regeneráció aránya hasonló volt a D-VTd- és a VTd-karon (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; a következő sejtek számának normalizálásával mérve: neutrophilek $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocyták $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ és thrombocyták $> 50 \times 10^9/\text{l}$, transzfúzió nélkül).

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül, ahol az értelmezhető, a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: A 16 mg/ttkg DARZALEX-szel kezelt, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák	Mellékhatás	Gyakoriság	Előfordulási gyakoriság (%)	
			Bármilyen fokozatú	3-4. fokozatú
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés ^a	Nagyon gyakori	46	4
	COVID-19 ^{a,d}		23	6
	Pneumonia ^a		19	11
	Bronchitis ^a		17	2
	Húgyúti fertőzés	Gyakori	8	1
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovírus-fertőzés ^a		1	<1*

	Hepatitis B-vírus-reaktiváció ^b	Nem gyakori	-	-
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^a	Nagyon gyakori	44	39
	Thrombocytopenia ^a		31	19
	Anaemia ^a		27	12
	Lymphopenia ^a		14	11
	Leukopenia ^a		12	6
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hypogammaglobulinaemia ^a	Gyakori	3	<1*
	Anaphylaxiás reakció ^b	Ritka	-	-
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy	Nagyon gyakori	12	1
	Hypokalaemia ^a		10	3
	Hyperglykaemia	Gyakori	7	3
	Hypocalcaemia		6	1
	Dehydratio		3	1*
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Nagyon gyakori	16	1*
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia ^a	Nagyon gyakori	35	4
	Fejfájás		12	<1*
	Paraesthesia		11	<1
	Szédülés		10	<1*
	Ajulás	Gyakori	2	2*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció	Gyakori	4	1
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^a	Nagyon gyakori	10	5
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ^a	Nagyon gyakori	25	<1*
	Dyspnoe ^a		21	3
	Pulmonalis oedema ^a	Gyakori	1	<1
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Székrekedés	Nagyon gyakori	33	1
	Hasmenés		32	4
	Hányinger		26	2*
	Hányás		16	1*
	Hasi fájdalom ^a		14	1
	Pancreatitis ^a	Gyakori	1	1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	Nagyon gyakori	13	1*
	Viszketés	Gyakori	7	<1*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^{a,c}	Nagyon gyakori	37	4
	Arthralgia		14	1
	Izomgörcsök		14	<1*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás oedema ^a	Nagyon gyakori	27	1
	Fáradtság		26	4
	Láz		23	2
	Gyengeség		21	2
	Hidegrázás	Gyakori	9	<1*
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakció ^c	Nagyon gyakori	40	4

* Nincs 4. fokozatú.

^a Csoportosított kifejezéseket jelez

^b A forgalomba hozatal követően jelentett mellékhatás

^c Az infúzióval összefüggő reakciók közé olyan szakkifejezések tartoznak, amelyek a vizsgálatot végző által meghatározva, összefüggnek az infúzióval, lásd alább.

^d Az előfordulási gyakoriság meghatározása egy olyan betegcsoporton alapul, amelybe egyrészt azok a betegek tartoznak, akik legalább egy dózis vizsgálati kezelést kaptak 2020. február 1-jén (a COVID-19 világjárvány kezdetekor) vagy azt követően, az MMY3003, MMY3006, MMY3008 és MMY3013 vizsgálatok során, másrészt az MMY3014, az MMY3019 és az SMM3001 vizsgálat összes, daratumumabbal kezelt betege (n = 1177).

e) A musculoskeletális fájdalomba beletartozik a hátfájás, a bordaív és a medence közötti hasi-háti régió fájdalma, a lágyékfájdalom, a musculoskeletális mellkasi fájdalom, a musculoskeletális fájdalom, a musculoskeletális merevség, a myalgia, a nyak fájdalma, a nem szív eredetű mellkasi fájdalom és a végtagfájdalom.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók (Infusion-related reactions – IRR)

A klinikai vizsgálatokban (monoterápia és kombinált kezelések; n = 2066) a bármilyen fokozatú infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 37% volt az első (16 mg/ttkg, 1. hét) DARZALEX infúzió, 2% volt a 2. heti infúzió, és összességében 6% volt a későbbi infúziók esetén. A betegek kevesebb mint 1%-ának volt 3./4. fokozatú, infúzióval összefüggő reakciója a 2. heti vagy a későbbi infúziók mellett.

Egy reakció megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,5 óra volt (tartomány: 0–72,8 óra). Az infúzió reakciók miatti módosításának előfordulási gyakorisága 36% volt. A 16 mg/ttkg-os infúziók medián időtartama az 1. heti, a 2. heti és a későbbi infúziók esetén sorrendben megközelítőleg 7, 4 és 3 óra volt.

A súlyos, infúzióval összefüggő reakciók közé tartozott a bronchospasmus, a dyspnoe, a laryngealis oedema, a pulmonalis oedema, a szemészeti mellékhatások (beleértve a choroidális effúziót, az akut myopiát és az akut zárt zugú glaukómát), a hypoxia és a hypertonia. Egyéb, infúzióval összefüggő mellékhatások közé tartozott még az orrdugulás, köhögés, hidegrázás, garat irritatio, homályos látás, hányás és hányinger (lásd 4.4 pont).

Amikor a DARZALEX adagolását az autológ összejt-transzplantáció miatt megszakították (MMY3006 vizsgálat), melynek medián időtartama 3,75 hónap (tartomány: 2,4; 6,9) volt, a DARZALEX-kezelés újrakezdésekor az infúzióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 11% volt az autológ összejt-transzplantációt követő első infúzió esetén. A kezelés újrakezdésekor alkalmazott infúziós sebesség/hígítási térfogat ugyanaz volt, mint amit a kezelés autológ összejt-transzplantáció miatti megszakítása előtti utolsó DARZALEX infúzió esetén alkalmaztak. A DARZALEX autológ összejt-transzplantációt követő újrakezdésekor kialakuló, infúzióval összefüggő reakciók a tünetek és a súlyosság (3/4. fokozat: < 1%) tekintetében összhangban voltak a korábbi vizsgálatokban a 2. heti vagy rákövetkező infúziók esetén jelentettekkel.

Az MMY1001 vizsgálatban a daratumumab kombinált kezelést kapó betegeknél (n = 97) az 1. heti első 16 mg/ttkg-os daratumumab-dózt szétosztották két napra, azaz 8 mg/ttkg az 1. napon, és 8 mg/ttkg a 2. napon. A bármilyen fokozatú infúziós reakciók előfordulási gyakorisága 42% volt, a betegek 36%-a tapasztalt infúzióval összefüggő reakciókat az 1. hét 1. napján, 4%-a az 1. hét 2. napján, és 8%-a a későbbi infúziók alkalmával. Egy reakció megjelenéséig eltelt medián időtartam 1,8 óra volt (tartomány: 0,1–5,4 óra). Az infúzió egy reakció miatti megszakításának előfordulási gyakorisága 30% volt. Az infúziók medián időtartama 4,2 óra volt az 1. hét 1. napján, 4,2 óra volt az 1. hét 2. napján, és 3,4 óra volt a későbbi infúziók esetén.

Fertőzések

A DARZALEX kombinált kezelést kapó betegeknél 3. vagy 4. fokozatú fertőzésekről számoltak be, az alábbiak szerint:

Relabáló/refrakter betegeknél végzett vizsgálatok: DVd 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Újonnan diagnosztizált betegeknél végzett vizsgálatok: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%.

A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fertőzés a vizsgálatokban. Az aktív kontroll vizsgálatokban a kezelés abbahagyása fertőzések miatt, a betegek 1%–4%-nál fordult elő. A végzetes kimenetelű fertőzések okai elsősorban a pneumonia és a sepsis voltak.

A DARZALEX kombinált kezelést kapó betegeknél végzetes kimenetelű (5. fokozatú) fertőzésekről számoltak be, az alábbiak szerint:

Relabáló/refrakter betegeknél végzett vizsgálatok: DVd 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Újonnan diagnosztizált betegeknél végzett vizsgálatok: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Rövidítés: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexametazon; Rd = lenalidomid-dexametazon; Pd = pomalidomid-dexametazon; VMP = bortezomib-melfalán-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazon.

Haemolysis

Fennáll a haemolysis elméleti kockázata. Ennek a biztonságossági szignálnak a folyamatos monitorozását el fogják végezni a klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követően nyert biztonságossági adatokban.

Egyéb különleges betegcsoportok

Az MMY3007 III. fázisú vizsgálatban, ahol a D-VMP-kezelést hasonlították a VMP-kezeléshez újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra, a 2-es ECOG-teljesítménypontszámú betegek alcsoportjának (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) biztonságossági analízise konzisztens volt a teljes populációban észlelt eredménnyel (lásd 5.1 pont).

Idősek

A 2459 betegből, akik a javasolt dózisban kaptak DARZALEX-et 38% volt 65 és 75 év közötti és 15% volt 75 éves vagy idősebb. A hatásosságban az életkor alapján nem figyeltek meg általános különbségeket. A súlyos mellékhatások előfordulása az idősebb betegeknél gyakoribb volt, mint a fiatalabbaknál. A relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (n = 1213) a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő időseknél (> 65 év) a pneumonia és a sepsis volt. Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra (n = 710) a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő időseknél (> 75 év) a pneumonia volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban nem volt túlادagolással kapcsolatban szerzett tapasztalat. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 24 mg/ttkg-os dózisokat adtak intravénásan.

Kezelés

A daratumumab túlادagolásnak nincs ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FC01.

Hatásmechanizmus

A daratumumab egy IgG1 κ humán monoklonális antitest (mAb), ami a myeloma multiplex tumorsejtek felszínén nagy mennyiségben, valamint az egyéb sejt- és szövettípusokon különböző mértékben expresszálandó CD38 proteinhez kötődik. A CD38 proteinnek több funkciója is van, mint például a receptor-mediálta adhaesio, szignalizáció és enzimatis aktivitás.

Kimutatták, hogy a daratumumab *in vivo* hatásosan gátolja a CD38-at expresszáló daganatsejtek növekedését. *In vitro* vizsgálatok alapján a daratumumab többféle effektor funkciót használ fel, ami immunmediált daganatsejt-pusztulást eredményez. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a daratumumab a CD38-at expresszáló malignitásokban komplement-dependens citotoxicitáson, antitest-dependens, sejtmediált citotoxicitáson és antitest-dependens cellularis fagocitózison keresztül tumorsejt-lízist indukálhat. A myeloid eredetű szuppresszor sejtek (CD38+MDSCs), szabályozó T-sejtek (CD38+T_{regs}) és B-sejtek (CD38+B_{regs}) alcsoportja kevesebb lett a daratumumab-mediált sejt-lízis hatására. Ismert, hogy a T-sejtek (CD3+, CD4+ és CD8+) a fejlődési stádiumtól és az aktivációs szinttől függően CD38-at expresszálnak. A CD4+ és CD8+ abszolút T-sejtszám és a lymphocyták százalékarányának a perifériás teljes vérben és a csontvelőben történő jelentős növekedését figyelték meg a daratumumab-kezelés mellett. Emellett T-sejt-receptor DNS szekvenálással igazolták, hogy a daratumumab-kezelés mellett fokozódott a T-sejt-klonalitás, ami olyan immunmodulátor hatásokat jelez, amelyek hozzájárulhatnak a klinikai válaszreakcióhoz.

A daratumumab *in vitro* Fc-mediált kereszt-kötődés után apoptosist indukált. Emellett a daratumumab modulálta a CD38 enzimatis aktivitást, gátolva a cikláz enzim aktivitását, és stimulálva a hidroláz aktivitást. Ezeknek az *in vitro* hatásoknak a klinikai környezetben megmutatkozó jelentősége, valamint a daganatnövekedésre gyakorolt hatása nem kellőképpen ismert.

Farmakodinámiai hatások

Természetes killer- (NK) sejt- és T-sejtszám

Ismert, hogy a NK-sejtek nagy mennyiségben expresszálnak CD38-at, és érzékenyek a daratumumab-mediálta sejt-lízisre. A daratumumab-kezelés mellett az összes NK-sejt (CD16+CD56+) és az aktivált (CD16+CD56^{dim}) NK-sejtek abszolút számának és százalékarányának a perifériás teljes vérben és a csontvelőben történő csökkenését észlelték. Ugyanakkor az NK-sejtek kiindulási számának vagy az NK-sejtek kinetikájának csökkenése nem mutatott összefüggést a klinikai válaszreakcióval.

Immunogenitás

A klinikai vizsgálatok során intravénás daratumumabbal kezelt betegeknél, a betegek kevesebb mint 1%-ánál alakultak ki daratumumab-ellenes antitestek a kezelés során.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex

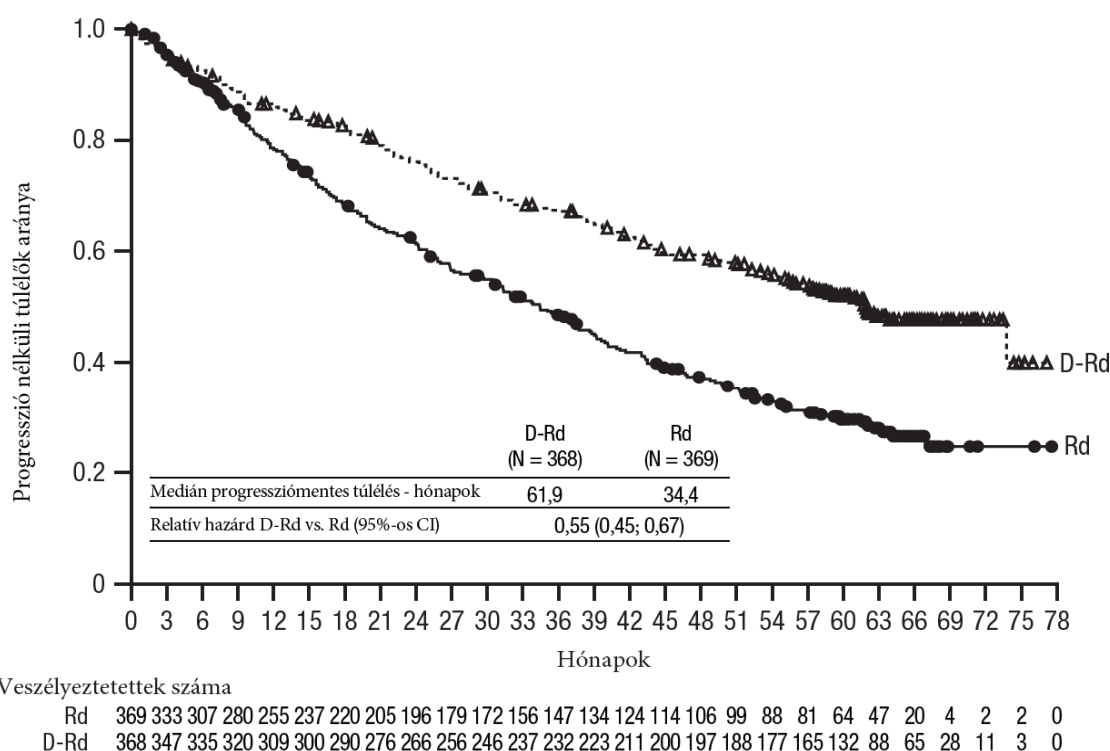
Lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált kezelés olyan betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3008 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, a lenalidomiddal és kis dózisú dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg DARZALEX-kezelést (DRd) hasonlította össze a lenalidomid és kis dózisú dexametazon- (Rd) kezeléssel, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A lenalidomidot (naponta egyszer 25 mg, *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1.-21. napjain) hetente 40 mg-os, kis dózisú oralis vagy intravénás dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg-os dózisban a 75 évnél idősebbeknek vagy azoknak a betegeknek, akiknek a testtömegindexe [BMI] < 18,5). A DARZALEX infúzió napjain a dexametazon dózist infúzió előtti gyógyszerként adták. A lenalidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírása szerint alkalmazták. A kezelést mindkét karon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 737 beteget randomizáltak. 368-et a DRd-karra, és 369-et az Rd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 73 év volt (tartomány: 45–90 év), és a betegek 44%-a ≥ 75 éves volt. Többségük fehérbőrű (92%) volt, férfi (52%), 34%-uknál az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménypontszám 0, 49,5%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 17%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám ≥ 2 volt. Huszonhét százalékuknak volt az International Staging System (ISS – nemzetközi stádium-meghatározási rendszer) szerinti I. stádiumú, 43%-uknak volt ISS II. stádiumú, és 29%-uknak volt ISS III. stádiumú betegsége. A hatásosságot az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumain alapuló progressziómentes túléléssel (*progression free survival*, PFS), valamint a teljes túléléssel (*overall survival*, OS) értékelték.

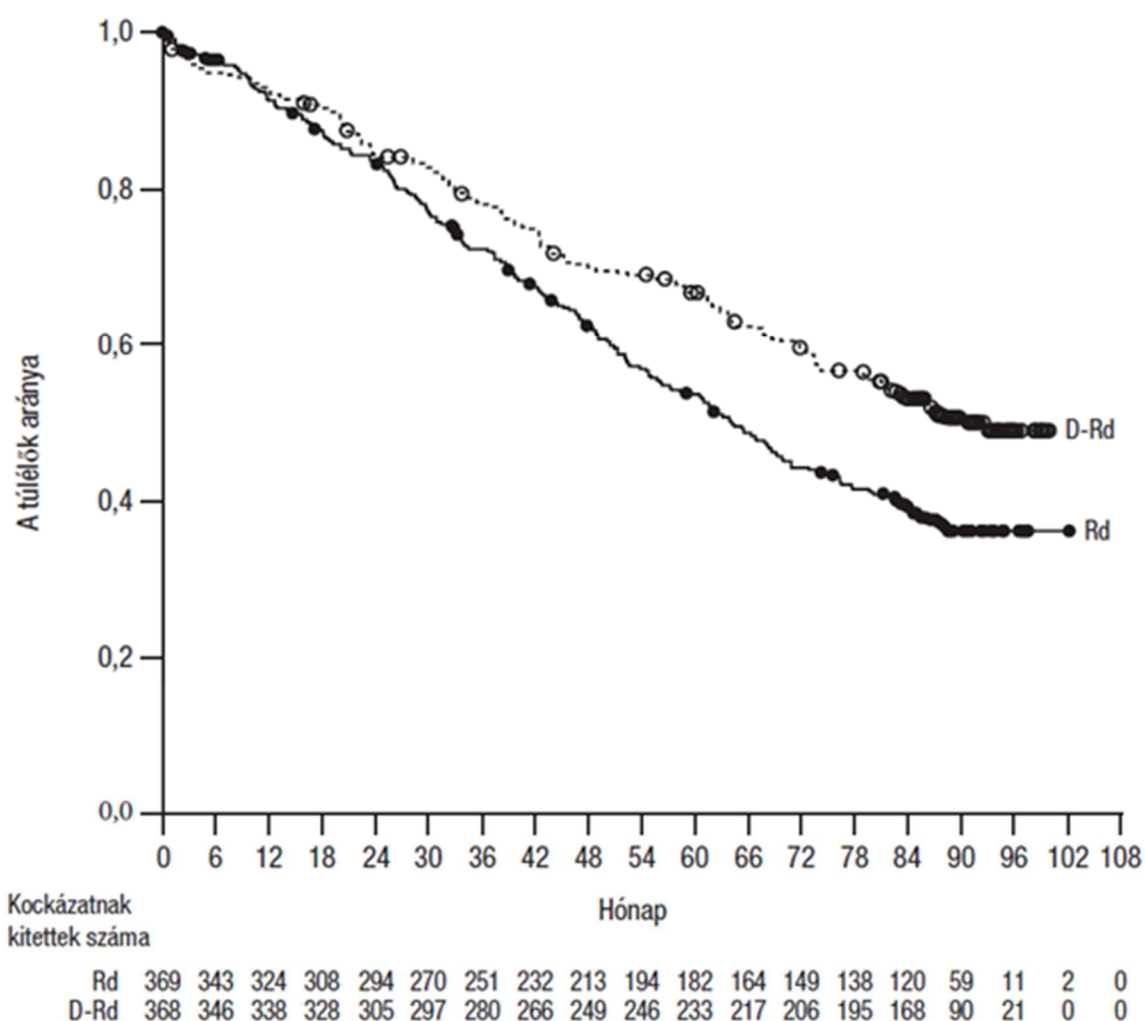
Medián 28 hónapos követési idő mellett az MMY3008 vizsgálatban a PFS elsődleges analízise javulást mutatott a DRd-karon az Rd-karhoz képest. A medián PFS nem került elérésre a DRd-karon, és 31,9 hónap volt az Rd-karon (relatív hazard [hazard ratio, HR] = 0,56; 95%-os CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 44%-os csökkenését jelenti a DRd-vel kezelt betegeknél. A frissített PFS-analízis eredményei egy medián 64 hónapos követési idő után továbbra is javulást mutattak PFS tekintetében a DRd-kar betegeinél az Rd-kar betegeihez képest. A medián PFS 61,9 hónap volt a DRd-karon, és 34,4 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,55; 95%-os CI: 0,45; 0,67).

1. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3008 vizsgálatban



Medián 56 hónapos követési idő mellett a DRd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott az Rd-karhoz képest (HR = 0,68; 95%-os CI: 0,53; 0,86; $p = 0,0013$). A frissített OS-analízis eredményei egy medián 89 hónapos utánkövetés után továbbra is javulást mutattak a teljes túlélésre a DRd-kar betegeinél az Rd-kar betegeihez viszonyítva. A medián OS 90,3 hónap volt a DRd-karon és 64,1 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,67; 95%-os CI: 0,55; 0,82).

2. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3008 vizsgálatban



Az MMY3008 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: Az MMY3008 vizsgálat további hatásossági eredményei ^a		
	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-érték ^b	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (<i>stringent complete response</i> , sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Teljes terápiás válasz (<i>complete response</i> , CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (<i>very good partial response</i> , VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Részleges terápiás válasz (<i>partial response</i> , PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR vagy jobb (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-érték ^b	< 0,0001	
VGPR vagy jobb (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-érték ^b	< 0,0001	
MRD negativitási arány ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95%-os CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Esélyhányados, 95%-os CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-érték ^e	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametazon; Rd=lenalidomid-dexametazon; MRD (*minimal residual disease*)=minimális reziduális betegség; CI (*confidence interval*)=konfidenciaintervallum.

- ^a A beválasztás szerinti populáció alapján.
- ^b Cochran Mantel-Haenszel féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.
- ^c 10^{-5} küszöbérték alapján.
- ^d A nem stratifikált táblázatokhoz az esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DRd előnyét mutatja.
- ^e A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik.

A reszpondereknél a válaszadásig eltelt medián időtartam 1,05 hónap volt (tartomány: 0,2–12,1 hónap) a DRd-csoportban, és 1,05 hónap volt (tartomány: 0,3–15,3 hónap) az Rd-csoportban. A válaszreakció medián időtartamát nem érték el a DRd-csoportban, és 34,7 hónap (95%-os CI: 30,8; nem becsülhető) volt az Rd-csoportban.

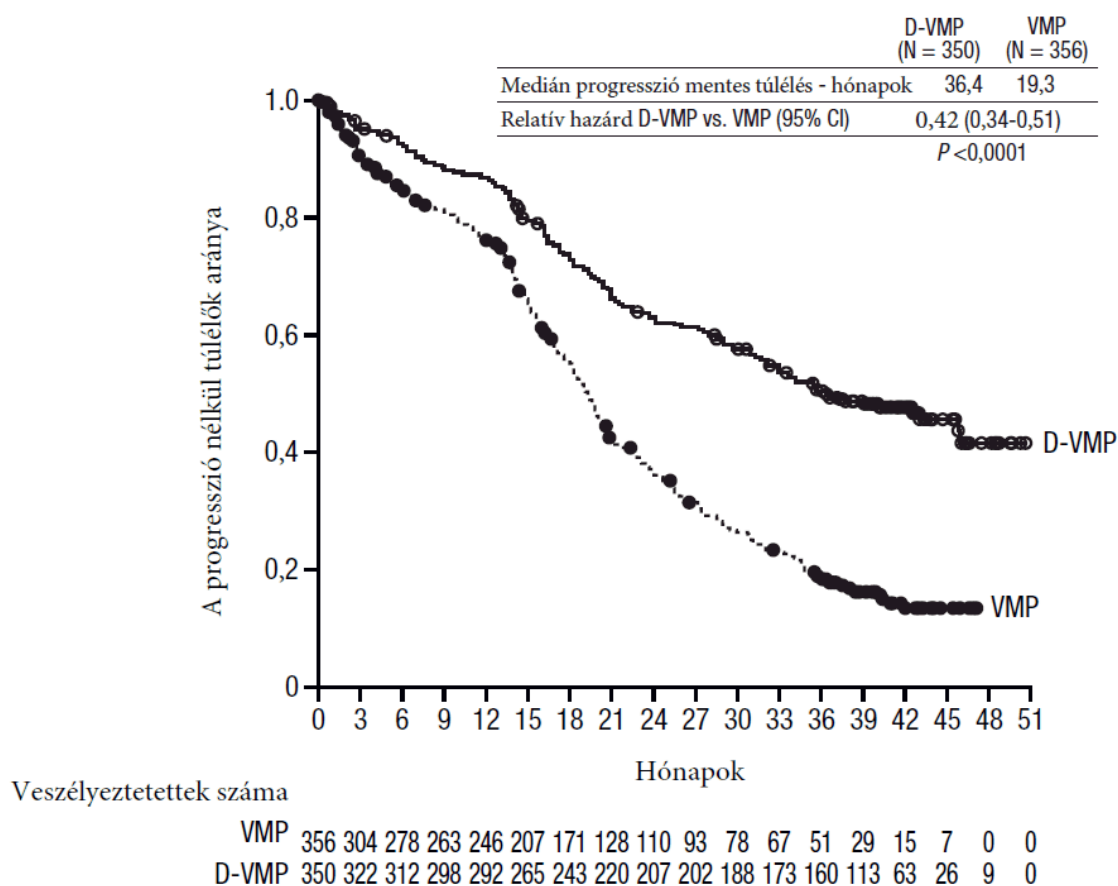
Bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal (VMP) kombinált kezelés olyan betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3007 vizsgálat egy olyan nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amely az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél hasonlította össze a bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinált 16 mg/ttkg DARZALEX-kezelést (D-VMP) a VMP-kezeléssel. A bortezomibot subcutan injekcióban adták, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, hetente kétszer, az első 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (1. ciklus, 8 dózis), melyet heti egyszeri alkalmazás követett nyolc további 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (2–9. ciklus, ciklusonként 4 dózis). A melfalánt 9 mg/m²-es és a prednizont 60 mg/m²-es dózisban, szájon át adták a kilenc, 6 hetes ciklus 1–4. napjain (1–9. ciklus). A DARZALEX-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 706 beteget randomizáltak: 350-et a D-VMP-karra, és 356-ot a VMP-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 71 év volt (tartomány: 40–93 év), és a betegek 30%-a legalább 75 éves volt. Többségük fehérbőrű (85%), nő (54%), 25%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, 50%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 25%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt. A betegeknél az IgG/IgA/könnyű lánc myeloma előfordulása 64%/22%/10% volt, 19%-uknál ISS I. stádiumú, 42%-uknál ISS II. stádiumú, 38%-uknál ISS III. stádiumú betegség volt, és 84%-uknál standard kockázatú citogenetikai tulajdonságok voltak. A hatásosságot az IMWG kritériumain alapuló progressziómentes túléléssel értékelték és a teljes túléléssel (OS).

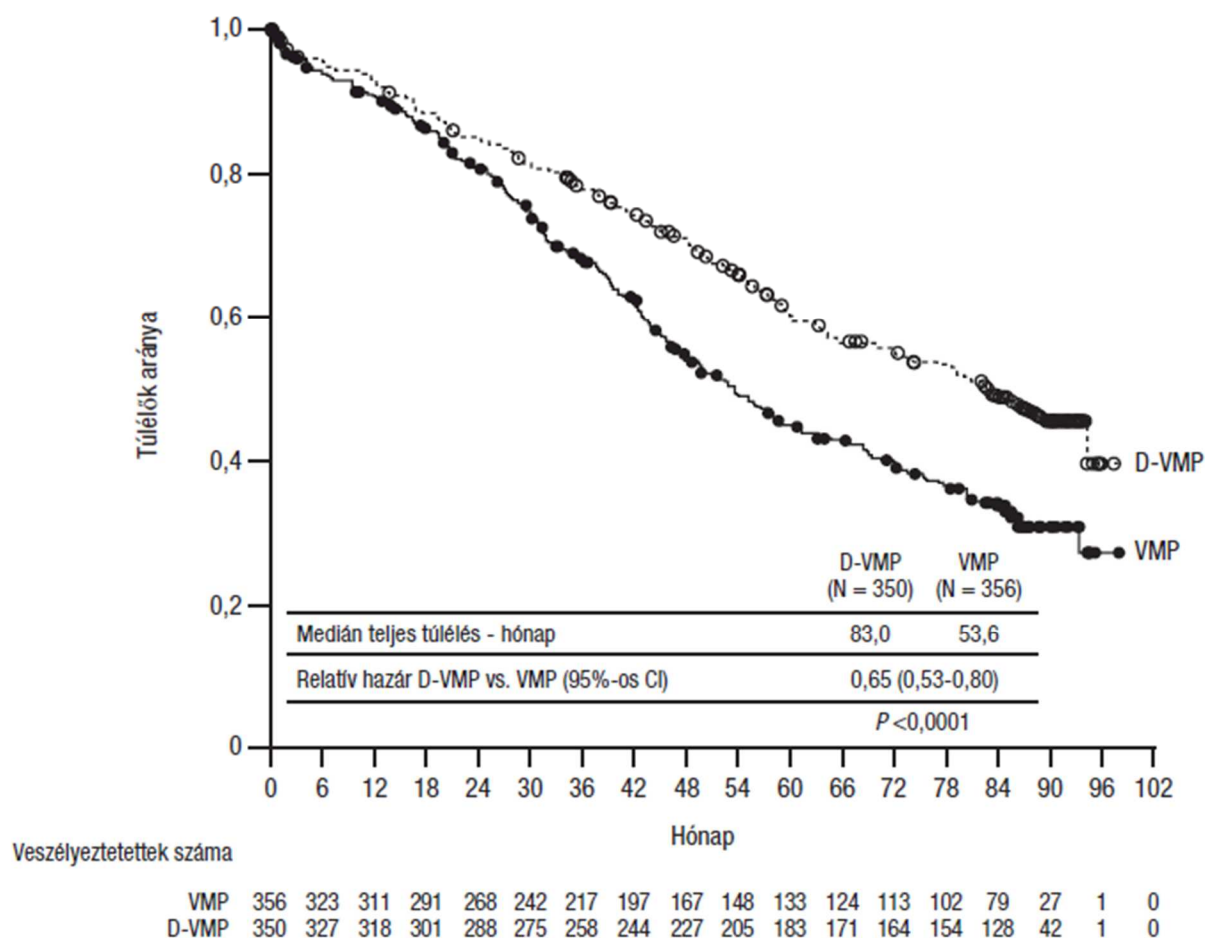
Tizenhat és fél hónapos medián követési időtartam mellett az MMY3007 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a D-VMP-karon a VMP-karhoz viszonyítva javulást mutatott. A medián progressziómentes túlélés nem került elérésre a D-VMP-karon, és 18,1 hónap volt a VMP-karon (HR = 0,5; 95%-os CI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Negyven hónapos medián követés után megközelítőleg egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei a VMP-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a D-VMP-kar betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 36,4 hónap volt a D-VMP-karon, és 19,3 hónap volt a VMP-karon (HR = 0,42; 95%-os CI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 58%-os csökkenését jelenti a D-VMP-vel kezelt betegeknél.

3. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3007 vizsgálatban



Negyven hónapos medián követés után a D-VMP előnyösebb teljes túlélést mutatott a VMP-karral szemben (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,46; 0,80; $p < 0,0003$), ami a halálozás kockázatának 40%-os csökkenését jelenti a D-VMP-karon kezelt betegeknél. Nyolcvanhét hónapos medián követés után az OS 83 hónap (95%-os CI: 72,5; NE) volt a D-VMP-karon és 53,6 hónap (95%-os CI: 46,3; 60,9) a VMP-karon.

4. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3007 vizsgálatban



Az MMY3007 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: Az MMY3007 vizsgálat további hatásossági eredményei ^a		
	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	318 (90,9)	263 (73,9)
p-érték ^b	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Teljes terápiás válasz (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Részleges terápiás válasz (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativitási arány (95%-os CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Esélyhányados, 95%-os CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-érték ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednizon; VMP=bortezomib-melfalán-prednizon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran Mantel-Haenszel féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

^c 10^{-5} küszöbérték alapján.

^d A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a D-VMP előnyét mutatja.

^e A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik.

A válaszreakciónál a válaszadásig eltelt medián időtartam 0,79 hónap volt (tartomány: 0,4–15,5) a D-VMP-csoportban, és 0,82 hónap volt (tartomány: 0,7–12,6 nap) a VMP-csoportban. A válaszreakció

medián időtartama nem került elérésre a D-VMP-csoportban, és 21,3 hónap (tartomány: 18,4; nem becsülhető) volt a VMP-csoportban.

Egy alcsoport-analízist végeztek a legalább 70 éves vagy a 65–69 éves olyan betegeknél, akiknél az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt, vagy 65 évesnél fiatalabb, jelentős kísérőbetegségben szenvedő betegeknél, vagy az olyan betegeknél, akiknél az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Ebben az alcsoportban a hatásossági eredmények konzisztensek voltak a teljes populációban észlelt eredménnyel. Ebben az alcsoportban a medián progressziómentes túlélés nem került elérésre a D-VMP-csoportban, és 17,9 hónap volt a VMP-csoportban (HR = 0,56; 95%-os CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). A teljes válaszadási arány 90% volt a D-VMP-csoportban, és 74% volt a VMP-csoportban (VGPR-arány: 29% a D-VMP-csoportban, és 26% a VMP-csoportban; CR: 22% a D-VMP-csoportban, és 18% a VMP-csoportban; sCR-arány: 20% a D-VMP-csoportban, és 7% a VMP-csoportban). Ebben az alcsoportban a biztonságossági eredmények is konzisztensek voltak a teljes populációban észlelt eredménnyel. Ezen kívül a 2-es ECOG-teljesítménypontszámú betegek (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) alcsoportjának biztonságossági analízise is konzisztens volt a teljes populációban észleltekkkel.

Bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal (VTd) kombinált kezelés olyan betegeknél, akik alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3006 egy két részből álló, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat. Az 1-es vizsgálat összehasonlította az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, autológ őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél a bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinált 16 mg/ttkg DARZALEX-szel végzett indukciós és konszolidációs kezelést (D-VTd) a bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal (VTd) végzett kezeléssel. A kezelés konszolidációs fázisa minimum 30 nappal az autológ őssejt-transzplantációt követően kezdődött, amikor a beteg állapota kellőképpen rendeződött, és az átültetett sejtek megtapadása teljes volt. A 2-es vizsgálatban a transzplantációt követő 100. napra legalább részleges terápiás választ (PR) mutató vizsgálati alanyok újra randomizálásra kerültek 1:1 arányban fenntartó daratumumab-kezelésre vagy csak megfigyelésre. A továbbiakban csak az 1-es vizsgálat eredményei következnek.

A bortezomibot subcutan injekcióban vagy intravénás injekcióban adták, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, két hétig hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. nap) a 28 napos (4 hetes), ismételt indukciós terápiás ciklusokban (1–4. ciklus), és két konszolidációs ciklusban (5. és 6. ciklus), a 4. ciklust követő, autológ őssejt-transzplantáció után. A talidomidot szájon át adták, napi 100 mg-os dózisban, a hat bortezomib-ciklus alatt. Dexametazont (*per os* vagy intravénás) adtak 40 mg-os dózisban az 1. és 2. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján, és 40 mg-os dózisban a 3–4. ciklus 1–2 napján, majd 20 mg-os dózisban a rákövetkező adagolási napokon (8., 9., 15., 16. nap). 20 mg dexametazont adtak az 5. és 6. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16. napján. A DARZALEX infúzió napjain a dexametazon dózist intravénásan adták, infúzió előtti gyógyszerként. A bortezomib, a talidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírásai szerint alkalmazták.

Összesen 1085 beteget randomizáltak. 543-et a D-VTd-karra, és 542-et a VTd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 58 év volt (tartomány: 22–65 év). Minden beteg legfeljebb 65 éves volt. 43% volt a ≥ 60–65 éves korcsoportban, 41% volt a ≥ 50–60 éves korcsoportban, és 16% volt 50 évesnél fiatalabb. Többségük férfi volt (59%), 48%-uknál az *Eastern Cooperative Oncology Group*- (ECOG) teljesítménypontszám 0, 42%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 10%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt. Negyven százalékuknak volt az *International Staging System* (ISS – nemzetközi stádium-meghatározási rendszer) szerinti I. stádiumú, 45%-uknak volt ISS II. stádiumú, és 15%-uknak volt ISS III. stádiumú betegsége.

A hatásosságot a transzplantációt követő 100. napon vett szigorú teljes terápiás válasz (sCR) aránya és a PFS alapján értékelték.

9. táblázat: Az MMY3006 vizsgálat hatásossági eredményei^a			
	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-érték^b
Válaszreakció felmérés a transzplantációt követő 100. napon			
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR vagy jobb (sCR + CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Nagyon jó részleges terápiás válasz vagy jobb (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativitás ^{c, d} n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95%-os CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Esélyhányados, 95%-os CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativitás CR vagy jobb ^c -bal kombinációban n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95%-os CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Esélyhányados, 95%-os CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametazon; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazon;

MRD = minimális reziduális betegség; CI = konfidenciaintervallum

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

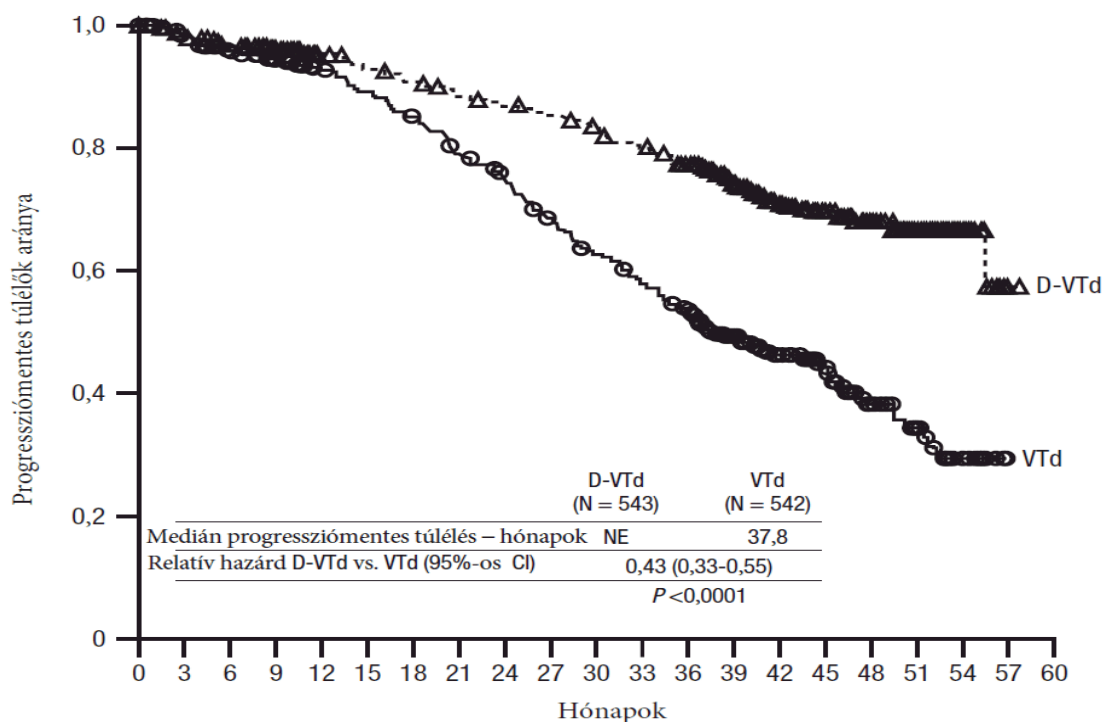
^c 10⁻⁵ küszöbérték alapján.

^d IMWG szerinti terápiás választól függetlenül.

^e A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták.

Medián 18,8 hónapos utánkövetésnél a második randomizáció időpontjában a PFS elsődleges analízise HR = 0,50; 95%-os CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005 értékeket mutatott az olyan betegek cenzorálásával, akiket a második randomizációnál a fenntartó daratumumab-csoportba randomizáltak. A 44,5 hónapos medián utánkövetés eredményeivel frissített PFS-analízis a második randomizáció időpontjában HR = 0,43; 95%-os CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001 értékeket mutatott az olyan betegek cenzorálásával, akiket a második randomizációnál a fenntartó daratumumab-csoportba randomizáltak. A medián PFS nem került elérésre a D-VTd-kar esetében és 37,8 hónap volt a VTd-karon.

5. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3006 vizsgálatban



Veszélyeztetettek száma

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

Relabáló/refrakter myeloma multiplex

Monoterápia:

A DARZALEX-monoterápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát olyan, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére javallott felnőtt betegeknél mutatták ki két, nyílt elrendezésű vizsgálatban, akiknek a korábbi kezelése tartalmazott egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor szert, és akik az utolsó kezelés alatt a betegség progresszióját mutatták.

Az MMY2002 vizsgálatban 106, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteg kapott 16 mg/ttkg DARZALEX-et a betegség progressziójáig. A betegek medián életkora 63,5 év volt (tartomány: 31–84 év), a betegek 11%-ának életkora ≥ 75 év volt, 49%-uk volt férfi, és 79%-uk volt fehérbőrű. A betegek korábban 5 kezelési vonalat kaptak (medián érték). A betegek 80%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt. A korábbi kezeléseik közé tartozott a bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) és karfilzomib (50%). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 97%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra, 95% volt refrakter mind egy proteaszóma-inhibitorra (PI), mind egy immunmodulátor gyógyszerre (IMiD), 77% volt refrakter az alkiláló szerekre, 63% volt refrakter a pomalidomidra, és a betegek 48%-a volt refrakter a karfilzomibra.

Az alábbi, 10. táblázatban bemutatott, előre tervezett időközi analízis hatásossági eredményei a független felülvizsgáló bizottság (Independent Review Committee - IRC) értékelésén alapulnak.

10. táblázat: Az MMY2002 vizsgálat IRC által értékelt hatásossági eredményei	
Hatásossági végpont	16 mg/ttkg DARZALEX n = 106
Teljes terápiásválasz-arány ¹ (overall response rate, ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95%-os CI (%)	(20,8; 38,9)
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Teljes terápiás válasz (CR) [n]	0
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Részleges terápiás válasz (PR) [n (%)]	18 (17,0)

Kedvező klinikai hatás arány (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	7,4 (5,5; NB)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (tartomány)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Elsődleges hatásossági végpont (az International Myeloma Working Group kritériumai)
CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető; MR=minimális válaszreakció

Az MMY2002 vizsgálatban a teljes terápiásválasz-arány (ORR) a korábbi, myeloma-ellenes kezelés típusára való tekintet nélkül hasonló volt.

A túlélési eredmény 14,7 hónapos medián időtartamú követés után történő aktualizálásakor a medián teljes túlélés 17,5 hónap volt (95%-os CI: 13,7; nem becsülhető).

A GEN501 vizsgálatban 42, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteg kapott 16 mg/ttkg DARZALEX-et a betegség progressziójáig. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 44–76 év), 64%-uk volt férfi, és 76%-uk volt fehérbőrű. A vizsgálatban részt vevő betegek korábban 4 kezelési vonalat kaptak (medián érték). A betegek 74%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt. A korábbi kezelések közé tartozott a bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) és karfilzomib (19%). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 76%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra, 64% volt refrakter mind egy proteaszóma-inhibitorra, mind egy immunmodulátor gyógyszerre, 60% volt refrakter az alkiláló szerekre, 36% volt refrakter a pomalidomidra, és a betegek 17%-a volt refrakter a karfilzomibra.

Az előre tervezett időközi analízis azt mutatta, hogy a 16 mg/ttkg-os daratumumab-kezelés 36%-os teljes válaszadási arányt, 5%-os teljes terápiás választ és 5%-os nagyon jó részleges terápiás választ eredményezett. A válaszadásig eltelt medián időtartam 1 hónap volt (tartomány: 0,5–3,2). A válaszreakció medián időtartama nem került elérésre (95%-os CI: 5,6 hónap; nem becsülhető).

A túlélési eredmény 15,2 hónapos medián időtartamú követés után történő aktualizálásakor a medián teljes túlélés nem került elérésre (95%-os CI: 19,9 hónap; nem becsülhető), és a betegek 74%-a még mindig élt.

Lenalidomiddal kombinált kezelés

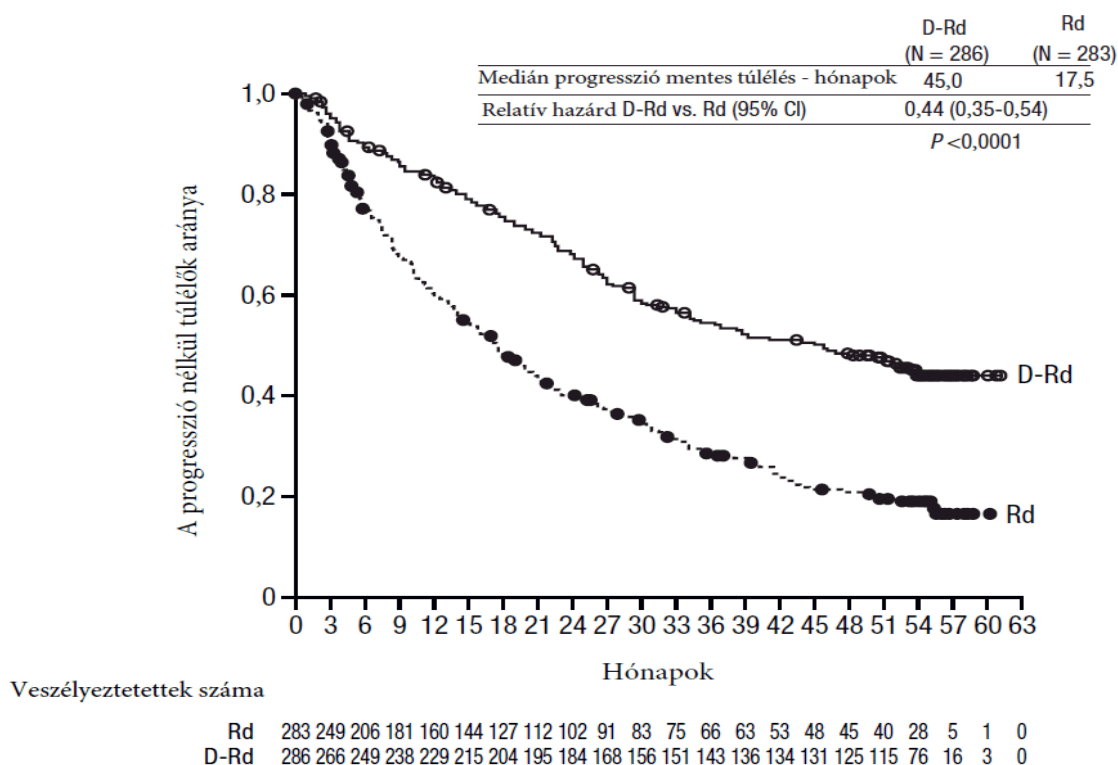
Az MMY3003 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, a lenalidomiddal és kis dóziszú dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg DARZALEX-kezelést (DRd) hasonlította össze a lenalidomid és kis dóziszú dexametazon (Rd) kezeléssel, olyan relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak. A lenalidomidot (naponta egyszer 25 mg, *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1–21. napjain) hetente 40 mg-os, kis dóziszú dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg-os dózisban a 75 évnél idősebbeknek vagy azoknak a betegeknél, akiknek a testtömegindexe < 18,5). A DARZALEX infúziós napokon 20 mg-os dexametazon dózist adtak infúzió előtti gyógyszerként, és a fennmaradó részt az infúziót követő nap adták. A kezelést mindkét karon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 569 beteget randomizáltak, 286-ot a DRd-karra, és 283-at az Rd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai hasonlóak voltak a DARZALEX- és a kontroll-kar esetén. A betegek medián életkora 65 év volt (tartomány: 34–89 év), és 11%-uk volt ≥ 75 éves. A betegek többsége (86%) kapott korábban egy proteaszóma-inhibítort (PI), a betegek 55%-a kapott korábban egy immunmodulátor gyógyszert (ImiD), beleértve a betegek 18%-át, akik korábban lenalidomidot kaptak, és a betegek 44%-a kapott korábban PI-t és IMiD-et is. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 27%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra. A betegek 18%-a volt refrakter csak a PI-ra, és 21%-a volt refrakter a bortezomibra. A lenalidomidra refrakter betegeket kizárták a vizsgálatból.

Tizenhárom és fél hónapos medián követés mellett az MMY3003 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a DRd-karon javulást igazolt, az Rd-karral szemben, a DRd-kar nem érte el a PFS mediánt, és 18,4 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,37; 95%-os CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Ötvenöt hónapos medián követés után egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei az Rd-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a DRd-kar

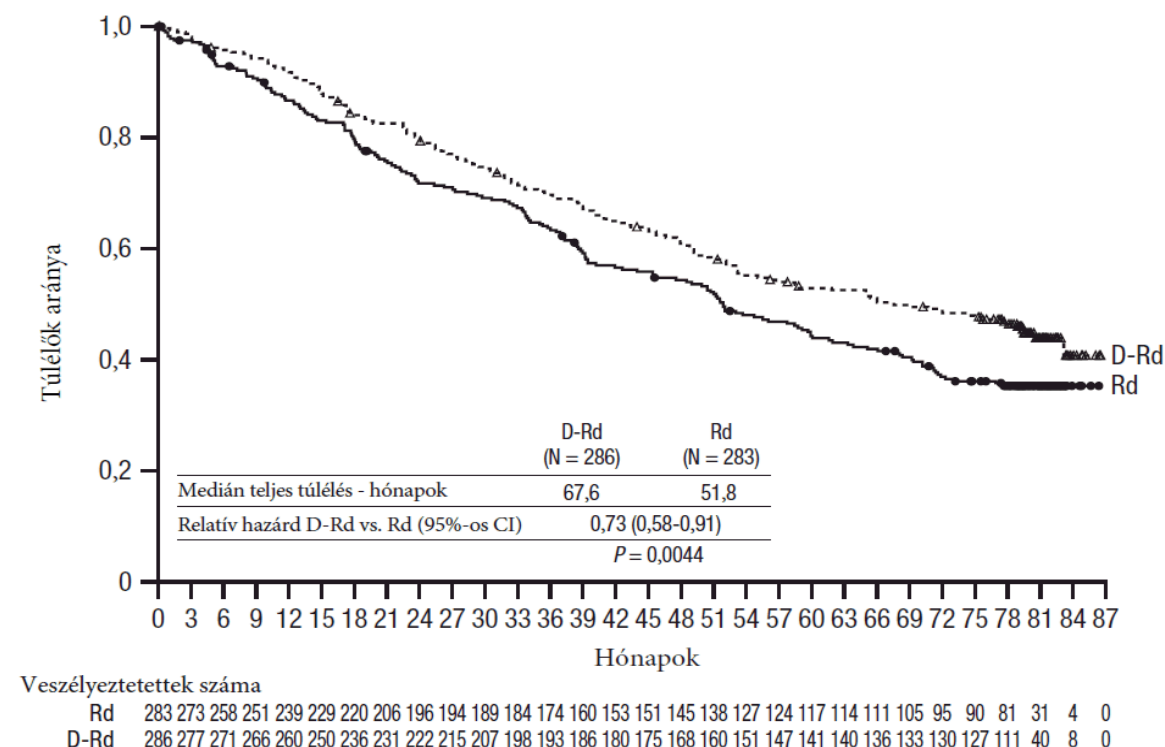
betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 45,0 hónap volt a DRd-karon, és 17,5 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,44; 95%-os CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 56%-os csökkenését jelenti a DRd-vel kezelt betegeknél (lásd 6. ábra).

6. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3003 vizsgálatban



80 hónapos medián követés után a DRd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott az Rd-karral szemben (HR = 0,73; 95%-os CI: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). A medián OS 67,6 hónap volt a DRd-karon és 51,8 hónap az Rd-karon.

7. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3003 vizsgálatban



Az MMY3003 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 11. táblázat foglalja össze.

11. táblázat: Az MMY3003 vizsgálat további hatásossági eredményei		
A válaszadás szempontjából értékelhető beteg száma	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-érték ^a	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Teljes terápiás válasz (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Részleges terápiás válasz (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (95%-os CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	NB (NB; NB)	17,4 (17,4; NB)
MRD negativitási arány (95%-os CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Esélyhányados, 95%-os CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-érték ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametazon; Rd=lenalidomid-dexametazon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető.

^a Cochran–Mantel-Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

^b Beválasztás szerinti populáción alapul, és 10^{-5} küszöbérték.

^c Az általános esélyhányados Mantel-Haenszel féle becslését alkalmazták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DRd előnyét mutatja.

^d Fisher-féle egzakt próbából származó p-érték.

Bortezomibbal kombinált kezelés

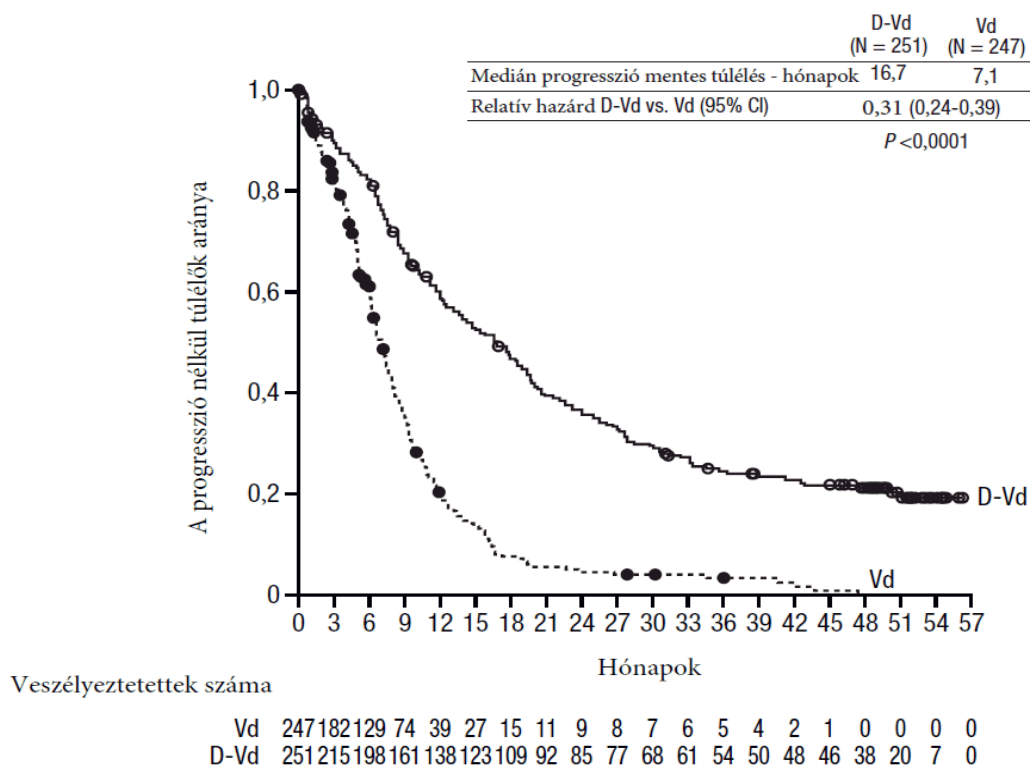
Az MMY3004 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollós, III. fázisú vizsgálat volt, a bortezomibbal és dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg DARZALEX-kezelést (DVD) hasonlította össze a bortezomib és dexametazon (Vd) kezeléssel, olyan relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak. A bortezomibot subcutan injekcióban vagy intravénás injekcióban adták, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, két hétig hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. nap) a 21 napos (3 hetes), ismételt terápiás ciklusokban, összesen 8 cikluson keresztül. A dexametazont szájon át adták a 8 bortezomib-ciklus mindegyikének

1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, 20 mg-os dózisban (80 mg/hét a háromhetes bortezomib-ciklus két hete alatt), vagy csökkentett, 20 mg/hét dózisban a 75 évnél idősebb betegeknek, ha a BMI < 18,5, rosszul beállított diabetes mellitus vagy a szteroid-terápiával szembeni, korábbi intolerancia esetén. A DARZALEX-infúzió napjain 20 mg-os dexametazon dózist adtak infúzió előtti gyógyszerként. A DARZALEX-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 498 beteget randomizáltak, 251-et a DVd-karra, és 247-et a Vd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai hasonlóak voltak a DARZALEX- és a kontroll-kar esetén. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 30 - 88 év), és 12%-uk volt ≥ 75 éves. A betegek 69%-a kapott korábban PI-t (66% kapott bortezomibot), és a betegek 76%-a kapott egy immunmodulátor gyógyszert (42% kapott lenalidomidot). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 32%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra. A betegek 33%-a volt refrakter csak az immunmodulátor gyógyszerre, és 28%-a volt refrakter a lenalidomidra. A bortezomibra refrakter betegeket kizárták a vizsgálatból.

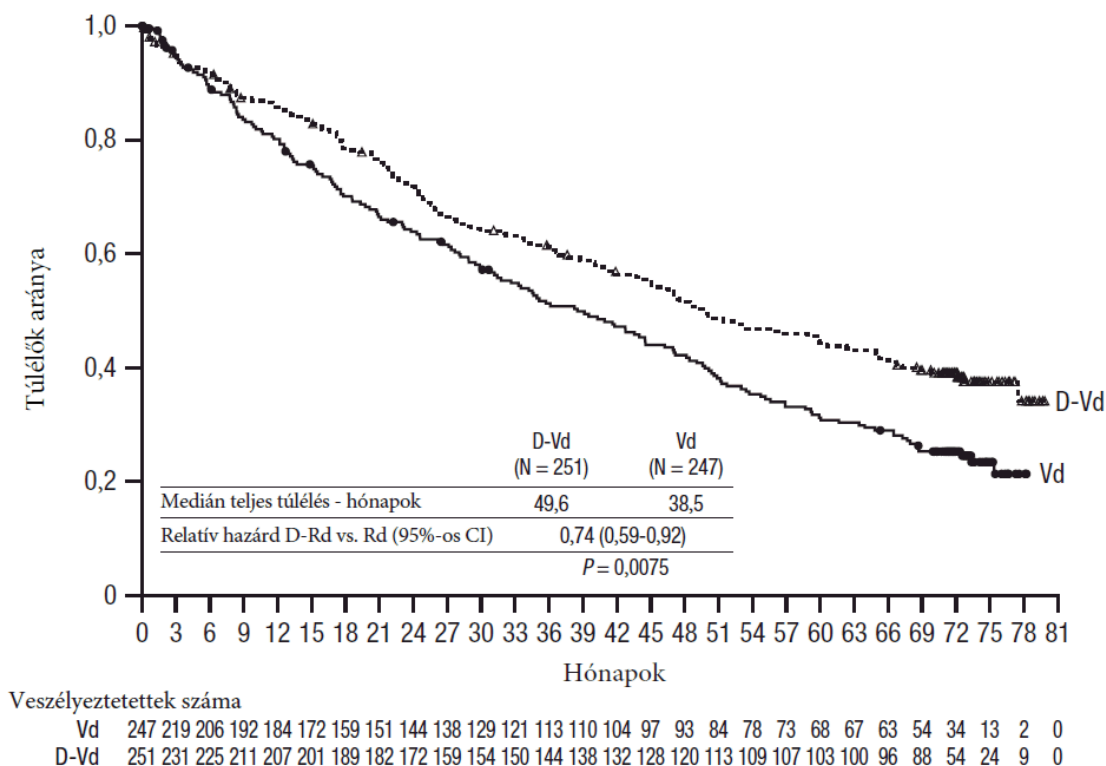
Hét egész négy tized hónapos medián követés mellett az MMY3004 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a DVd-karon javulást igazolt, a Vd-karral szemben, a DVd-kar nem érte el a PFS mediánt, és 7,2 hónap volt az Vd-karon (HR [95%-os CI]: = 0,39 [0,28; 0,53]; p-érték < 0,0001). Ötven hónapos medián követés után egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei a Vd-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a DVd-kar betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 16,7 hónap volt a DVd-karon, és 7,1 hónap volt a Vd-karon (HR [95%-os CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-érték < 0,0001), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 69%-os csökkenését jelenti a DVd-vel kezelt betegeknél a Vd-vel szemben (lásd 8. ábra).

8. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3004 vizsgálatban



73 hónapos medián követés után a DVd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott a Vd-karral szemben (HR = 0,74; 95%-os CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). A medián OS 49,6 hónap volt a DVd-karon és 38,5 hónap a Vd-karon.

9. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3004 vizsgálatban



Az MMY3004 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 12. táblázat foglalja össze.

12. táblázat: Az MMY3004 vizsgálat további hatásossági eredményei		
A válaszadás szempontjából értékelhető beteg száma	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-érték ^a	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Teljes terápiás válasz (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Részleges terápiás válasz (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (tartomány)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	NB (11,5; NB)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negativitási arány (95%-os CI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Esélyhányados, 95%-os CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-érték ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametazon; Vd=bortezomib-dexametazon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető.

^a Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

^b Beválasztás szerinti populáción alapul, és 10^{-5} küszöbérték.

^c Az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését alkalmazták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DVd előnyét mutatja.

^d Fisher-féle egzakt próbából származó p-érték.

A szív elektrofiziológiája

Mivel a daratumumab egy nagyméretű fehérje, a közvetlen ioncsatorna-interakciónak kicsi a valószínűsége. A daratumumab QTc-távolságra gyakorolt hatását egy nyílt elrendezésű, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, 83 beteggel végzett vizsgálatban értékelték (GEN501

vizsgálat), daratumumab-infúziók után (4–24 mg/ttkg). A lineáris, kevert farmakokinetikai-farmakodinámiai analízisek azt mutatták, hogy a daratumumab $C_{\max}$ mellett nem növekedett nagymértékben az átlagos QTcF-távolság (azaz nagyobb, mint 20 ms).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a DARZALEX vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A daratumumab-monoterápia intravénás alkalmazását követő farmakokinetikai tulajdonságait relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, 0,1 mg/ttkg és 24 mg/ttkg közé eső dózisszinteken értékelték.

Az 1–24 mg/ttkg-os kohorszban az első dózis utáni szérumszúcskoncentráció ($C_{\max}$) megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett, és az eloszlási térfogat konzisztens volt a plazmakompartimentben történő kezdeti eloszlással. Az utolsó, hetenkénti infúzió után a $C_{\max}$ a dózissal arányosnál nagyobb mértékben növekedett, ami a célpont által mediált gyógyszer eloszlással konzisztens. Az AUC növekedése a dózissal arányosnál nagyobb mértékű volt, és a clearance a dózis növekedésével párhuzamosan csökkent. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a CD38 a magasabb dózisok mellett telítetté válik, miután a célpont kötődés clearance hatása minimálisra csökken, és a daratumumab clearance-e megközelíti az endogén IgG1 lineáris clearance-ét. A clearance a többszöri adagolással is csökken, ami a tumormennyiség csökkenésével lehet összefüggésben.

A terminális felezési idő a dózis növelésével és az ismételt adagolással együtt nő. A daratumumab átlagos (szórás, *standard deviation* [SD]) becsült terminális felezési ideje az első 16 mg/ttkg-os dózis után 9 (4,3) nap volt. A daratumumab becsült terminális felezési ideje az utolsó, 16 mg/ttkg-os dózis után emelkedett, de a megbízható becsléshez nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű adat. A populációs farmakokinetikai analízis alapján a nem specifikus lineáris eliminációval járó, átlagos (SD) felezési idő megközelítőleg 18 (9) nap volt. Ez az a terminális felezési idő, ami a célpont-mediált clearance teljes szaturációjakor és a daratumumab ismételt adagolásakor várható.

A javasolt monoterápiás adagolási rend és 16 mg/ttkg-os dózis esetén a hetenkénti adagolás végén az átlagos (SD) szérumszúcs $C_{\max}$ -érték 915 (410,3) mikrogramm/ml volt, ami megközelítőleg 2,9-szer magasabb, mint az első infúzió után. A hetenkénti adagolás végén az átlagos (SD) adagolás előtti (mélyponti) szérumszúcskoncentráció 573 (331,5) mikrogramm/ml volt.

Négy populációs farmakokinetikai analízist végeztek, hogy jellemezzék a daratumumab farmakokinetikai tulajdonságait, és értékeljék a kovariánsoknak a daratumumab eloszlására gyakorolt hatását a myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. Az 1-es analízist ($n = 223$) a DARZALEX-monoterápiát kapó betegeknél, míg a 2-es analízist ($n = 694$), a 3-as analízist ($n = 352$) és a 4-es analízist ($n = 355$) olyan, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél végezték, akik daratumumab kombinált kezelést kaptak. A 2-es analízisbe 694 beteget vontak be ($n = 326$ a lenalidomid-dexametazon; $n = 246$ a bortezomib-dexametazon; $n = 99$ a pomalidomid-dexametazon; $n = 11$ a bortezomib-melfalán-prednizon, és $n = 12$ a bortezomib-talidomid-dexametazon), a 3-as analízisbe 352 beteget vontak be (bortezomib-melfalán-prednizon), és a 4-es analízisbe 355 beteget vontak be (lenalidomid-dexametazon).

A daratumumab-monoterápia populációs farmakokinetikai analízise (1-es analízis) alapján a daratumumab dinamikus egyensúlyi állapota megközelítőleg az 5. hónapra, a négyhetes adagolási periódusban alakul ki (a 21. infúzióra), és a dinamikus egyensúlyi állapotú $C_{\max}$ és az első dózis utáni $C_{\max}$ aránya 1,6 (0,5) volt. Az átlagos (SD) centrális eloszlási térfogat 56,98 (18,07) ml/kg.

Három további populációs farmakokinetikai analízist (2-es analízis, 3-as analízis és 4-es analízis) végeztek a daratumumab kombinált kezeléseket kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A

daratumumab koncentráció–idő-profilja a monoterápia és a kombinált kezelések után hasonló volt. A kombinált kezelés mellett a lineáris clearance-szel járó, átlagos becsült terminális felezési idő megközelítőleg 15–23 nap volt.

A négy populációs farmakokinetikai analízis (1–4. analízis) alapján a testtömeget a daratumumab-clearance statisztikailag szignifikáns kovariánsaként azonosították. Ezért a testtömeg alapján alapuló adagolás megfelelő adagolási stratégia a myeloma multiplexben szenvedő betegeknél.

A daratumumab farmakokinetikai tulajdonságainak szimulációját az összes javasolt adagolási rend esetén elvégezték 1309, myeloma multiplexben szenvedő betegnél. A szimuláció eredményei megerősítették, hogy az első dózis esetén a kettéosztott és az egyszeri adagolás hasonló farmakokinetikát biztosít, a kezelés első napján észlelt farmakokinetikai profil kivételével.

Különleges betegcsoportok

Életkor és nemi hovatartozás

A négy önálló populációs farmakokinetikai analízis (1–4.) alapján a daratumumab-monoterápiát vagy a különböző kombinált kezeléseket kapó betegeknél (1–4. analízis) az életkornak (tartomány: 31–93 év) nem volt klinikailag jelentős hatása a daratumumab farmakokinetikájára, és a daratumumab-expozíció hasonló volt a fiatalabb (életkor <65 év, n = 518) és az idősebb (életkor ≥ 65–< 75 év, n = 761; életkor ≥ 75, n = 334) betegek esetén.

A nemi hovatartozás a populációs farmakokinetikai analízisekben nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben a daratumumab-expozíciót.

Vesekárosodás

A daratumumabbal formális vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. Négy önálló populációs farmakokinetikai analízist végeztek a már meglévő vesefunkciós adatok alapján a daratumumab-monoterápiát vagy a különböző kombinált kezeléseket kapó betegeknél (1–4. analízis), beleértve összesen 441 egészséges veseműködésű (kreatinin-clearance ≥ 90 ml/perc), 621 enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 90 és ≥ 60 ml/perc), 523 közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 60 és ≥ 30 ml/perc), valamint 27 súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) beteget is. A vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű betegeknél nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a daratumumab-expozícióban.

Májkárosodás

A daratumumabbal formális vizsgálatokat károsodott májműködésű betegeknél nem végeztek. Nem valószínű, hogy a májfunkcióban bekövetkező változások bármilyen hatással lennének a daratumumab eliminációjára, mivel az IgG1 molekulák, mint például a daratumumab is, nem metabolizálódnak a hepaticus útvonalakon keresztül.

Négy önálló populációs farmakokinetikai analízist végeztek a daratumumab-monoterápiát vagy a különböző kombinált kezeléseket kapó betegeknél (1–4. analízis), beleértve összesen 1404 egészséges májműködésű (összbilirubinszint és aszpartát-amino-transzferáz [GOT/ASAT] ≤ a normálérték felső határa), 189 enyhe fokú májkárosodásban (összbilirubinszint a normálérték felső határának 1,0–1,5-szerese vagy a GOT/ASAT > a normálérték felső határa), és 8 közepes mértékű (összbilirubinszint nagyobb mint a normálérték felső határának 1,5–3-szorosa, n = 7) vagy súlyos mértékű májkárosodásban (összbilirubinszint nagyobb mint a normálérték felső határának 3-szorosa, n = 1) szenvedő beteget is. A májkárosodásban szenvedő és a normál májműködésű betegeknél nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a daratumumab-expozícióban.

Rassz

A négy önálló populációs farmakokinetikai analízis alapján a daratumumab-monoterápiát vagy a különböző kombinált kezeléseket kapó betegeknél (1–4. analízis) a daratumumab expozíciója a fehérbőrű (n = 1371) és a nem fehérbőrű (n = 242) vizsgálati alanyoknál hasonló volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxikológia adatok a daratumumabbal csimpánzokon végzett vizsgálatokból és a cynomolgus majmokon egy helyettesítő CD38-ellenes antitesttel végzett vizsgálatokból származnak. Krónikus toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Karcinogenitás és mutagenitás

A daratumumab karcinogén potenciáljának megállapítására állatkísérleteket nem végeztek.

Reprodukciós toxicitás

A daratumumabnak a reprodukcióra vagy a fejlődésre gyakorolt potenciális hatásait értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

Termékenység

A hím vagy nőtény fertilitásra gyakorolt potenciális hatásokat értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
L-metionin
Poliszorbát 20 (E432)
Szorbit (E420)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Hígítás után

Mikrobiológiai szempontból, hacsak a felbontás/hígítás módszere nem zárja ki eleve a mikrobiológiai kontamináció kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős, és hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), fénytől védve tárolva nem lehet több mint 24 óra, amit (az infúzió időtartamát is beleértve) szobahőmérsékleten (15 °C–25 °C) és szobai megvilágítás mellett 15 óra követhet. Ha hűtőszekrényben tárolta, beadás előtt hagyja az oldatot felmelegedni a környezet hőmérsékletére.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 mg daratumumabot tartalmazó, 5 ml koncentrátum I. típusú üveg injekciós üvegben, elasztomer zárással és rollnizott alumínium kupakkal, lepattintható védőlappal. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

400 mg daratumumabot tartalmazó, 20 ml koncentrátum I. típusú üveg injekciós üvegben, elasztomer zárással és rollnizott alumínium kupakkal, lepattintható védőlappal. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

A DARZALEX-et 11 injekciós üveget tartalmazó kezdőcsomag formájában is forgalmazzák: (6×5 ml-es injekciós üveg + 5×20 ml-es injekciós üveg).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az oldatos infúziót aszeptikus technikát alkalmazva, az alábbiak szerint készítse el:

- A beteg testtömege alapján számolja ki a dózist (mg), a szükséges DARZALEX oldat teljes térfogatát (ml), valamint a szükséges DARZALEX injekciós üvegek számát.
- Ellenőrizze le, hogy a DARZALEX oldat színtelen vagy sárga. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne.
- Aszeptikus technika alkalmazásával szívjon ki a szükséges DARZALEX oldat térfogatával egyező térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot egy infúziós zsákból/tartályból.
- Szívja ki a szükséges mennyiségű DARZALEX oldatot, és egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákba/tartályba töltve hígítsa azt a megfelelő térfogatra. Az infúziós zsák/tartály poli(vinil-klorid)ból (PVC), polipropilénből (PP), polietilénből (PE) vagy poliolefin keverékből (PP+PE) kell készüljön. A hígítást megfelelő aszeptikus körülmények között kell végezni. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt részt ki kell dobni.
- Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot/tartályt. Ne rázza!
- A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződtek-e el. A hígított oldatban nagyon kicsi, áttetsző vagy fehér fehérjérészecskék alakulhatnak ki, mivel a daratumumab egy protein. Ne használja fel, ha látható, nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy idegen részecskék észlelhetők benne.
- Mivel a DARZALEX nem tartalmaz tartósítószert, a hígított oldatot (az infúzió időtartamát is beleértve), szobahőmérsékleten (15°C–25°C) és szobai megvilágítás mellett 15 órán belül be kell adni.
- Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a hígított oldatot a beadás előtt legfeljebb 24 órán keresztül lehet hűtőszekrényben (2 °C–8 °C), fénytől védve tárolni. Nem fagyasztható! Ha hűtőszekrényben tárolta, beadás előtt hagyja az oldatot felmelegedni a környezet hőmérsékletére.
- A hígított oldatot áramlásszabályozóval, valamint beépített steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekompatibilis polietersulfon (PES) szűrővel (0,22 vagy 0,2 mikrométeres pórusméretű) felszerelt infúziós szereléken keresztül kell beadni. Poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE infúziós szerelést nem szabad alkalmazni.
- Ne infundálja a DARZALEX-et ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel egyidejűleg.
- Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. január 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 1800 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1800 mg daratumumabot tartalmaz 15 ml-es, oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegenként (120 mg daratumumab milliliterenként).

A daratumumab egy emlős sejtvonalon (kínaihörcsög-ovarium – Chinese Hamster Ovary), rekombináns DNS-technológiával termeltetett, CD38 antigén elleni humán monoklonális IgG1 κ antitest.

Ismert hatású segédanyag

735,1 mg szorbitot (E420) tartalmaz 15 ml-es, oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Az oldat tiszta vagy opálos, színtelen vagy sárga, pH-ja 5,6 és az ozmolalitása 343–395 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Myeloma multiplex

A DARZALEX javallott:

- lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra;
- bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél;
- bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinálva olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra;
- lenalidomiddal és dexametazonnal vagy bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére, akik legalább egy korábbi kezelést kaptak;
- pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban, olyan felnőtt, myeloma multiplexben szenvedő betegek kezelésére, akik korábban kaptak egy proteaszóma-gátlót és lenalidomidot tartalmazó terápiát és refrakterek voltak lenalidomidra, vagy akik korábban legalább két olyan terápiát kaptak, amely lenalidomidot és egy proteaszóma-gátlót tartalmazott, és az utolsó terápián vagy azt követően a betegség progresszióját mutatták ki (lásd 5.1 pont);
- monoterápiában adva, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akiknél a korábbi kezelés egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor hatóanyagot tartalmazott, és akiknél az utolsó kezelés alatt a betegség progressziója következett be.

Parázsló myeloma multiplex

A DARZALEX monoterápiában alkalmazva olyan parázsló myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata (lásd 5.1 pont).

Könnyű láncú (AL) amyloidosis

A DARZALEX ciklofoszfamiddal, bortezomibbal és dexametazonnal kombinálva újonnan diagnosztizált, szisztémás AL amyloidosis kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A DARZALEX subcutan gyógyszerforma nem intravénás alkalmazásra szolgál, és kizárólag subcutan injekcióként kell beadni, a specifikus dózist alkalmazva.

A DARZALEX-et egészségügyi szakembernek kell beadnia, és az első dózist olyan környezetben kell beadni, ahol az újraélesztéshez szükséges feltételek rendelkezésre állnak.

Fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy biztosan a felírt, megfelelő gyógyszerforma (intravénás vagy subcutan formula) és dózis kerüljön beadásra a betegnek.

A daratumumabot aktuálisan intravénás gyógyszerformában kapó betegeknél a subcutan DARZALEX oldatos injekció az intravénás daratumumab gyógyszerforma alternatívájaként alkalmazható, a következő tervezett dózisként elkezdve.

A daratumumab alkalmazásával járó nemkívánatos reakciók (*infusion-related reactions*, IRR) kockázatának csökkentése érdekében az injekció beadása előtt és után gyógyszereket kell adni. Lásd alább „Egyidejűleg alkalmazni javasolt gyógyszerek”, és 4.4 pont.

Adagolás

Myeloma multiplex

Adagolási rend lenalidomiddal és dexametazonnal vagy pomalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend) és monoterápiaként

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, az 1. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

1. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje lenalidomiddal és dexametazonnal (Rd), pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd) kombinálva (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend) és monoterápiában

Hetek	Adagolási rend
1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
9–24. hét ^a	minden második héten (összesen 8 dózis)
A 25. héttől a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra

A dexametazont heti 40 mg-os dózisban kell adni (vagy 20 mg/hét csökkentett dózisban a >75 éves betegeknél).

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban és az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Adagolási rend bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva (6 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, a 2. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

2. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal [VMP] történő kombináció esetén (6 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Hetek	Adagolási rend
1–6. hét	hetente (összesen 6 dózis)
7–54. hét ^a	minden harmadik héten (összesen 16 dózis)
A 55. héttől kezdődően a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A háromhetenkénti adagolási rend első dózisa a 7. héten kerül beadásra

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 55. héten kerül beadásra

A bortezomib hetente kétszer kerül beadásra az első 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében, melyet heti **egyszeri** alkalmazás követ nyolc további 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében. A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval adott VMP dózisára és adagolási rendjére vonatkozó információkat lásd az 5.1 pontban.

Adagolási rend bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinálva (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend) olyan, újonnan diagnosztizált betegek kezelésére, akik alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, a 3. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

3. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal [VTd] történő kombináció esetén (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Terápiás fázis	Hetek	Adagolási rend
Indukciós kezelés	1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
	9–16. hét ^a	minden második héten (összesen 4 dózis)
Le kell állítani a nagy dózisú kemoterápiához és autológ őssejt-transzplantációhoz		
Konzolidációs kezelés	1–8. hét ^b	minden második héten (összesen 4 dózis)

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra

^b A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa az 1. héten kerül beadásra, az autológ őssejt-transzplantációt követő kezelés újraindításakor

Dexametazont 40 mg-os dózisban kell adni az 1. és 2. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján, és 40 mg-os dózisban a 3–4. ciklus 1–2 napján, majd 20 mg-os dózisban a rákövetkező adagolási napokon (8., 9., 15., 16. nap). 20 mg dexametazont kell adni az 5. és 6. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16. napján.

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban és az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Újonnan diagnosztizált, autológ őssejt-transzplantációra (autologous stem cell transplant – ASCT) alkalmas betegek bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált (4 hetes ciklusokból álló) kezelésének adagolási rendje

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, a 4. táblázatban szereplő alábbi adagolási rend szerint.

4. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje, bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal [VRd] történő kombináció esetén (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Terápiás fázis	Hét	Adagolási rend
Indukció	1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
	9–16. hét ^a	minden második héten (összesen 4 dózis)
Le kell állítani a nagy dózisú kemoterápiához és ASCT-hez		
Konszolidáció	17–24. hét ^b	minden második héten (összesen 4 dózis)
Fenntartás	A 25. héttől a betegség progressziójáig ^c	négyhetente

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra.

^b A 17. hét annak az időpontnak felel meg, amikor a kezelést – az ASCT utáni felépülést követően – újraindítják.

^c A DARZALEX adása abbahagyható azoknál a betegeknél, akik a minimális reziduális betegség (*minimal residual disease* – MRD) tekintetében negativitást értek el, ami 12 hónapon keresztül fennmaradt, és akiket fenntartó terápiával kezeltek legalább 24 hónapon keresztül.

A dexametazont az indukciós és a konszolidációs fázis alatt (1–6. ciklus) 40 mg-os dózisban kell adni minden 28 napos ciklus 1–4. és 9–12. napján.

A DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldattal együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban, és az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Adagolási rend bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal történő kombináció esetén (háromhetes ciklusokból álló adagolási rend), olyan, újonnan diagnosztizált betegek kezelésére, akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, az 5. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

5. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje, bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal [VRd] történő kombináció esetén (3 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Hét	Adagolási rend
1–6. hét	hetente (összesen 6 dózis)
7–24. hét ^a	minden harmadik héten (összesen 6 dózis)
A 25. héttől kezdődően a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A háromhetenkénti adagolási rend első dózisa a 7. héten kerül beadásra.

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra.

A dexametazont 20 mg-os dózisban kell adni minden 21 napos ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, az 1–8. ciklusok alatt. A 75 évnél idősebb vagy sovány betegeknél (BMI < 18,5) a dexametazon 20 mg-os dózisban adható az 1., 4., 8. és 11. napon.

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban és az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Adagolási rend bortezomibbal és dexametazonnal történő kombináció esetén (3 hetes ciklusokból álló adagolási rend):

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3–5 perc alatt beadva, a 6. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

6. táblázat: A DARZALEX adagolási rendje bortezomibbal és dexametazonnal (Vd) történő kombináció esetén (3 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Hetek	Adagolási rend
1–9. hét	hetente (összesen 9 dózis)

10–24. hét ^a	minden harmadik héten (összesen 5 dózis)
A 25. héttől kezdődően a betegség progressziójáig ^b	négyhetente

^a A háromhetenkénti adagolási rend első dózisa a 10. héten kerül beadásra.

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra.

A dexametazont 20 mg-os dózisban kell adni az első 8 bortezomib terápiás ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, vagy csökkentett, 20 mg/hét dózisban a 75 évnél idősebb, sovány betegeknek (BMI < 18,5), rosszul beállított diabetes mellitus vagy a szteroid terápiával szembeni, korábbi intolerancia esetén.

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban és az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Parázsló myeloma multiplex

Monoterápiás adagolási rend (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

A javasolt dózis 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekció, megközelítőleg 3-5 perc alatt beadva, a 7. táblázatban szereplő adagolási rend szerint.

7. táblázat: A parázsló myeloma multiplex elleni monoterápiában alkalmazott DARZALEX adagolása (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

Hét	Adagolási rend
1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
9–24. hét ^a	kéthetente (összesen 8 dózis)
A 25. héttől kezdődően a betegség progressziójáig vagy legfeljebb 3 évig ^b	négyhetente

^a A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra.

^b A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra

AL amyloidosis

Adagolási rend bortezomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal történő kombináció esetén (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)

A javasolt dózis 1800 mg DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldat, megközelítőleg 3-5 perc alatt beadva, a 8. táblázatban szereplő alábbi adagolási rend szerint.

8. táblázat: DARZALEX adagolási rend AL amyloidosisban, bortezomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal [VCD] történő kombináció esetén (4 hetes ciklusokból álló adagolási rend)^a

Hetek	Adagolási rend
1–8. hét	hetente (összesen 8 dózis)
9–24. hét ^b	minden második héten (összesen 8 dózis)
A 25. héttől kezdődően a betegség progressziójáig ^c	négyhetente

^a A klinikai vizsgálatban a DARZALEX-et a betegség progressziójáig vagy a vizsgálati kezelés első dózisától maximum 24 cikluson keresztül adták (~2 év).

^b A kéthetenkénti adagolási rend első dózisa a 9. héten kerül beadásra.

^c A négyhetenkénti adagolási rend első dózisa a 25. héten kerül beadásra.

A DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldattal együtt adott gyógyszerek dózisát és adagolási rendjét lásd az 5.1 pontban, és a megfelelő alkalmazási előírásban.

Kihagyott dózis

Ha a DARZALEX egy tervezett dózisa kimarad, a dózist amilyen hamar csak lehet, be kell adni, és az adagolási rendet ennek megfelelően módosítani kell, fenntartva a kezelési intervallumot.

Dózismódosítások

A DARZALEX dózisának csökkentése nem javasolt. Haematologiai toxicitás esetén a vérkép rendeződésének lehetővé tételéhez az adagolás késleltetésére lehet szükség (lásd 4.4 pont). A DARZALEX-szel kombinációban adott gyógyszerekre vonatkozó információkért lásd az együtt adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

A klinikai vizsgálatokban az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók (*infusion-related reactions*, IRR) kezeléséhez nem volt szükség a subcutan DARZALEX oldatos injekció sebességének vagy dózisának módosítására.

Egyidejűleg alkalmazni javasolt gyógyszerek

Az injekció előtt javasolt gyógyszerek

Az injekció előtti gyógyszereket (*per os* vagy intravénás) az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók kockázatának csökkentése érdekében minden betegnek megközelítőleg 1-3 órával kell beadni minden subcutan DARZALEX oldatos injekció előtt, az alábbiak szerint:

- Kortikoszteroid (hosszú hatású vagy intermedier hatású)
 - Monoterápia:
100 mg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű. A második injekció után a kortikoszteroid dózisa 60 mg metilprednizolonra csökkenthető.
 - Kombinált kezelés:
20 mg dexametazon (vagy azzal egyenértékű) adandó minden subcutan DARZALEX oldatos injekció előtt. Amikor a dexametazon a háttérkezelés-specifikus kortikoszteroid, akkor a dexametazon-kezelés dózisa a DARZALEX adásának napjain inkább injekció előtti gyógyszerként fog szolgálni (lásd 5.1 pont).
Kiegészítő háttérkezelés-specifikus kortikoszteroidokat (pl. prednizont) nem szabad alkalmazni a DARZALEX adásának napjain, amikor a betegek injekció előtti gyógyszerként dexametazont (vagy azzal egyenértékű gyógyszert) kapnak.
- Lázcillapítók (650–1000 mg paracetamol).
- Antihisztamin (25–50 mg vagy azzal ekvivalens difenhidramin *per os* vagy intravénásan).
- Parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegeknél leukotrién-inhibitor (10 mg montelukaszt *per os*, vagy azzal egyenértékű szer) alkalmazása javasolt az 1. ciklus 1. napján.

Az injekció után javasolt gyógyszerek

A késői típusú, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók kockázatának csökkentése érdekében az injekció után gyógyszereket kell adni, az alábbiak szerint:

- Monoterápia:
Per os kortikoszteroidot (20 mg metilprednizolon vagy azzal egyenértékű, intermedier hatású vagy hosszú hatású kortikoszteroidot, a helyi standardoknak megfelelően) kell adni minden injekciót követően, két napig (az injekciót követő napon kezdve).
- Kombinált kezelés:
A DARZALEX injekciót követő napon kis dózisú *per os* metilprednizolon (≤ 20 mg) vagy azzal egyenértékű hatóanyag adása mérlegelendő. Ugyanakkor, ha háttérkezelés-specifikus kortikoszteroidot (pl. dexametazont, prednizont) adnak a DARZALEX injekciót követő napon, akkor lehet, hogy az injekció utáni kiegészítő gyógyszerek adása nem szükséges (lásd 5.1 pont).

Ha az első három injekció után a beteg nem tapasztal alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciókat, az injekció utáni kortikoszteroidok (kivéve minden, háttérkezelésként adott kortikoszteroidot) abbahagyhatók.

Ezenkívül azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus obstruktív tüdőbetegség szerepel, az injekció utáni gyógyszerek közöttük a rövid és a hosszú hatású bronchodilatátorok és inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása mérlegelendő. Az első négy injekció után, ha a betegnél nem

észlelhetők jelentős, az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók, ezeket az injekció utáni inhalációs gyógyszereket az orvos megítélése szerint abba lehet hagyni.

A herpes zoster vírus reaktiválódásának profilaxisa

A herpes zoster vírus reaktiválódásának megelőzése érdekében antivirális profilaxis mérlegelendő.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A daratumumabbal nem végeztek előírászerű vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Populációs szintű farmakokinetikai analízisek alapján a vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A daratumumabbal nem végeztek előírászerű vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél. Májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Idősek

A dózis módosítása nem tekinthető szükségesnek (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A DARZALEX biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

Testtömeg (> 120 kg)

Korlátozott számú, > 120 kg testtömegű beteget vizsgáltak változatlan dózisú (1800 mg) subcutan DARZALEX oldatos injekcióval és a hatásosságot ezeknél a betegeknél nem igazolták. Jelenleg a testtömeg alapján dózismódosítást nem lehet javasolni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A DARZALEX subcutan gyógyszerforma nem intravénás alkalmazásra szolgál, és kizárólag subcutan injekcióként kell beadni, a specifikus dózist alkalmazva. Alkalmazzon megfelelő technikát a DARZALEX injekciós üvegből történő kiszívásakor. Annak előfordulását, hogy a dugóból apró darabok szakadjanak ki, azáltal csökkentheti, hogy kerüli a nagy átmérőjű vagy tompa hegyű transzfer tűk alkalmazását vagy a dugó többszöri kilyukasztását. Az alkalmazás előtti óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

A tű bealvadásának elkerülése érdekében közvetlenül az injekció beadása előtt csatlakoztassa a subcutan injekciós tűt vagy a subcutan infúziós szerelvényt a fecskendőhöz.

Fecskendezzen körülbelül 3–5 perc alatt 15 ml subcutan DARZALEX oldatos injekciót a hasfali subcutan szövetbe, megközelítőleg 7,5 cm-re jobbra vagy balra a köldöktől. Ne fecskendezze be a subcutan DARZALEX oldatos injekciót a szervezet más helyeire, mivel ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Az egymást követő injekciók esetén az injekció beadási helyét cserélgetni kell.

A subcutan DARZALEX oldatos injekciót soha nem szabad olyan területre befecskendezni, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, indurált, vagy olyan területre, ahol hegek vannak.

Ha a beteg fájdalmat tapasztal, szünetet kell tartani, vagy csökkenteni kell a beadási sebességet. Olyan fájdalom esetén, amit nem enyhít az injekció beadásának lassítása, a fennmaradó dózis beadásához egy második injekciós helyet lehet választani, a hasfal másik oldalán.

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval végzett kezelés alatt ne adjon be más, subcutan gyógyszer ugyanarra a helyre, mint a DARZALEX-et.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Alkalmazással összefüggő reakciók

A subcutan DARZALEX oldatos injekció súlyos és/vagy komoly, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciókat tud okozni, az anaphylaxiás reakciókat is beleértve. A klinikai vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8,5%-ánál (134/1573) tapasztaltak alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciót. A legtöbb alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakció az első injekció után jelent meg, és 1-2. fokozatú volt. A későbbi injekciók mellett kialakuló alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciókat a betegek kevesebb mint 1%-ánál észleltek (lásd 4.8 pont).

A DARZALEX injekciót követő, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók megjelenésig eltelt medián időtartam 3,3 óra volt (szélső értékek: 0,08–83 óra). Az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók többsége a kezelés napján jelentkezett. Késői típusú, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók a betegek 1%-ánál fordultak elő.

Az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a légzőszervi tünetek, mint például az orrdugulás, a köhögés, a garatirritáció, az allergiás rhinitis, a sípoló légzés, valamint a láz, a mellkasi fájdalom, a pruritus, a hidegrázás, a hányás, a hányinger, az alacsony vérnyomás és a homályos látás. Súlyos reakciók, köztük bronchospasmus, hypoxia, dyspnoe, hypertonia, tachycardia és szemészeti mellékhatások (beleértve a choroidális effúziót, az akut myopiát és az akut zárt zugú glaukómát) jelentkeztek (lásd 4.8 pont).

A betegeket antihisztaminokkal, lázcsillapítókkal és kortikoszteroidokkal kell premedikálni, valamint monitorozni kell őket, és különösen az első és a második injekció alatt és azokat követően jelentkező, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciókra vonatkozó tanácsokkal ellátni. Parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegeknél mérlegelni kell leukotrién-inhibitorokkal végzett premedikáció alkalmazását az 1. ciklus 1. napján. Ha anaphylaxiás reakció vagy életveszélyes (4. fokozatú) reakciók jelentkeznek, akkor azonnal megfelelő, sürgősségi kezelést kell kezdeni. A DARZALEX-kezelést ilyenkor azonnal és végleg abba kell hagyni (lásd 4.2 és 4.3 pont).

A később megjelenő, alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók csökkentése érdekében a DARZALEX injekció után *per os* kortikoszteroidokat kell adni minden betegnek (lásd 4.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében krónikus obstruktív tüdőbetegség szerepel, a légzőszervi szövödmények kezelésére injekció utáni kiegészítő gyógyszerekre lehet szükség. A krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél injekció utáni gyógyszerek (például rövid és hosszú hatású bronchodilatátorok és inhalációs kortikoszteroidok) alkalmazását kell mérlegelni. Ha szemészeti tünetek jelentkeznek, szakítsa meg a DARZALEX-kezelést, és kérjen azonnal szemészeti kivizsgálást a DARZALEX-kezelés újrakezdése előtt (lásd 4.2 pont).

Neutropenia/thrombocytopenia

A DARZALEX növelheti a háttérkezelés indukálta neutropeniát és thrombocytopeniát (lásd 4.8 pont).

A teljes vérkép kezelés alatti, a háttérkezelések gyártójának alkalmazási előírásában foglaltak szerinti, rendszeres időközönkénti monitorozása szükséges. A neutropeniás betegeknél monitorozni kell a fertőzésre utaló tüneteket. A vérkép rendeződésének lehetővé tételéhez a DARZALEX-adagolás késleltetésére lehet szükség. A DARZALEX subcutan gyógyszerformáját kapó, alacsonyabb testtömegű betegeknél a neutropenia magasabb arányait figyelték meg. Ugyanakkor ez nem járt a súlyos fertőzések magasabb arányával.

A DARZALEX dózisának csökkentése nem javasolt. Transzfúzióval vagy növekedési faktorokkal végzett szupportív kezelés mérlegelendő.

Kölcsönhatás az indirekt antiglobulinteszttel (indirekt Coombs-teszt)

A daratumumab kötődik a vörösvértesteken kis mennyiségben megtalálható CD38-hoz, ami pozitív indirekt Coombs-tesztet eredményezhet. A daratumumab-mediálta pozitív indirekt Coombs-teszt az utolsó daratumumab-alkalmazás után akár 6 hónapig is perzisztálhat. Figyelembe kell venni, hogy a vörösvértestekhez kötődő daratumumab elfedheti a betegek szérumban lévő minor antigénekkal szembeni antitestek kimutatását. A betegek AB0 és Rh vércsoportjának meghatározását nem befolyásolja.

A betegeket a daratumumab-kezelés előtt tipizálni és szűrni kell. A daratumumab-kezelés elkezdése előtt a helyi gyakorlat szerinti fenotipizálás mérlegelhető. A vörösvértest-genotipizálást nem befolyásolja a daratumumab, és bármikor elvégezhető.

Egy tervezett transzfúzió esetén a vérellátó központot értesíteni kell erről, az indirekt antiglobulin-vizsgálatokat befolyásoló hatásról (lásd 4.5 pont). Amennyiben sürgős transzfúzió szükséges, akkor a helyi vérellátó gyakorlatának megfelelően keresztpróbát nem igénylő AB0/RhD-kompatibilis vörösvértest adható.

A teljes terápiás válasz meghatározására gyakorolt zavaró hatás

A daratumumab egy humán IgG-kappa monoklonális antitest, ami egyaránt kimutatható szérumprotein-elektroforézissel és immunfixációs vizsgálatokkal, melyeket az endogén M-protein klinikai monitorozására használnak (lásd 4.5 pont). Ez az interferencia hatással lehet a teljes terápiás válasz és a betegségprogresszió meghatározására néhány, az IgG-kappa myelomaproteinnel bíró betegnél.

Hepatitis B-vírus- (HBV) reaktiválódás

DARZALEX-szel kezelt betegeknél a hepatitis B-vírus (HBV) néhány esetben végzetes kimenetelű reaktiválódásáról számoltak be. A DARZALEX-kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrést kell végezni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a pozitív HBV-szerológia bizonyított, monitorozni kell a HBV-reaktiválódás klinikai és laboratóriumi jeleit a DARZALEX-kezelés alatt, és annak befejezése után még legalább 6 hónapig. A betegeket az aktuális klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni. Amennyiben a klinikai állapot indokolja, megfontolandó a konzultáció egy hepatitis betegség kezelésében jártas szakemberrel.

Azoknál a betegeknél, akiknél a DARZALEX-kezelés alatt HBV-reaktiválódás alakul ki, a DARZALEX-kezelést fel kell függeszteni és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-reaktiválódás megfelelően kontrollálható, a DARZALEX-kezelés újrakezdését a HBV kezelésében jártas orvosokkal kell megbeszélni.

Testtömeg (> 120 kg)

A subcutan DARZALEX oldatos injekció > 120 kg testtömegű betegeknél történő alkalmazása esetén fennáll a csökkent hatásosság lehetősége (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Segédanyagok

A gyógyszer szorbitot (E420) tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem alkalmazható.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot is tartalmaz még adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Mivel az IgG1κ monoklonális antitest, nem valószínű, hogy az intakt daratumumab renális excretiója és hepaticus enzim-mediálta metabolizmusa jelentős eliminációs útvonalat képvisel. Így a gyógyszer-metabolizáló enzimek variációi várhatóan nem befolyásolják a daratumumab eliminációját. A CD38-on lévő egyedülálló epitóphoz való nagy affinitása miatt a daratumumab várhatóan nem változtatja meg a gyógyszer-metabolizáló enzimeket.

A daratumumab intravénás vagy subcutan gyógyszerformáival és lenalidomiddal, pomalidomiddal, talidomiddal, bortezomibbal, melfalánnal, prednizzonnal, karfilzomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal végzett klinikai farmakokinetikai vizsgálatok nem jeleztek klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatást a daratumumab és ezek között a kis molekulájú gyógyszerek között.

Kölsönhatás az indirekt antiglobulinteszttel (indirekt Coombs-teszt)

A daratumumab kötődik a vörösvértesteken lévő CD38-hoz, és befolyásolja a kompatibilitási vizsgálatot, beleértve az ellenanyagszűrést és a keresztpróbát (lásd 4.4 pont). A daratumumab okozta interferencia csökkentésére irányuló módszerek közé tartozik a reakcióba lépő vörösvértestek ditiotreitollal (DTT) történő kezelése, ami szétbontja a daratumumab-kötődést, vagy egyéb, helyileg validált módszerek. Mivel a Kell vércsoportrendszer is érzékeny a ditiotreitol-kezelésre, az alloantitestek kizárása vagy az alloantitestek DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával történő beazonosítása után Kell-negatív egységeket kell adni. Alternatívaként a fenotipizálás vagy a genotipizálás szintén mérlegelhető (lásd 4.4 pont).

A szérumprotein-elektroforézisre és az immunfixációs vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

A daratumumab kimutatható szérumprotein-elektroforézissel (SPE) és immunfixációs (IFE) vizsgálatokkal, melyeket a monoklonális immunglobulinok (M-protein) okozta kórkép monitorozására használnak. Ez fals pozitív SPE és IFE vizsgálati eredményekhez vezethet azoknál a betegeknél, akiknek IgG-kappa myelomaproteinjük van, ami befolyásolja a teljes terápiás válasz International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumai szerinti értékelését. A teljes terápiás válasz meghatározásának megkönnyítése érdekében a tartós, nagyon jó részleges terápiás választ mutató betegeknél, akiknél feltételezett a daratumumab-interferencia, megfontolandó egy validált daratumumab-specifikus IFE vizsgálat végzése, hogy a beteg szérumában meglévő endogén M-protein megkülönböztetésre kerüljön a daratumumabtól.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a daratumumab-kezelés alatt és az abbahagyását követően még 3 hónapig.

Terhesség

A daratumumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a

reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). A DARZALEX alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a daratumumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe.

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Darzalex alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a daratumumab férfi vagy női fertilitásra gyakorolt potenciális hatásainak meghatározásához (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DARZALEX nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor a daratumumabot alkalmazó betegeknél fáradtságról számoltak be, és ezt gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az akár monoterápiaként, akár kombinációban alkalmazott daratumumab (vagy intravénás vagy subcutan gyógyszerformák) mellett a bármilyen fokozatú, leggyakoribb mellékhatások (a betegek $\geq 20\%$ -a) az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók, a fáradtság, a hányinger, a hasmenés, a székrekedés, a láz, a dyspnoe, a köhögés, a neutropenia, a thrombocytopenia, az anaemia, a perifériás oedema, a perifériás neuropathia, a felső légúti fertőzés, a musculoskeletalis fájdalom és a COVID-19 voltak. Súlyos mellékhatás volt a pneumonia, a bronchitis, a felső légúti fertőzés, a sepsis, a pulmonalis oedema, az influenza, a láz, a dehydratio, a hasmenés, a pitvarfibrilláció és az ájulás.

A DARZALEX subcutan gyógyszerforma biztonságossági profilja hasonló volt az intravénás gyógyszerformához, kivéve az alkalmazással összefüggő reakciók alacsonyabb arányát. Az MMY3012 III. fázisú vizsgálatban a neutropenia volt az egyetlen olyan mellékhatás, amiről $\geq 5\%$ -kal magasabb gyakorisággal számoltak be a DARZALEX subcutan gyógyszerforma esetén, mint az intravénás daratumumab mellett (3. fokozatú: 13%, 4. fokozatú: 8%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 9. táblázat foglalja össze azokat a mellékhatásokat, amelyek a DARZALEX subcutan gyógyszerformát vagy a daratumumab intravénás formuláját kapó betegeknél jelentek meg.

Az adatok a DARZALEX subcutan gyógyszerformával (1800 mg) történő expozíciót tükrözik 1187, myeloma multiplexben (MM) szenvedő betegnél. Az adatok tartalmazzák 260, egy III. fázisú, aktív kontrollos vizsgálatban (MMY3012 vizsgálat) részt vevő beteg adatait, akik monoterápiaként subcutan DARZALEX oldatos injekciót kaptak, 149, egy III. fázisú, aktív kontrollos vizsgálatban (MMY3013 vizsgálat) részt vevő betegét, akik DARZALEX subcutan gyógyszerformát kaptak, pomalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-Pd), 351, egy III. fázisú, aktív kontrollos vizsgálatban (MMY3014) részt vevő beteg adatait, akik a DARZALEX-et subcutan gyógyszerformában, bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva kapták (D-VRd), és 197, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, olyan betegét, akiknél kezdeti kezelésként nem terveztek transzplantációt, vagy akik nem voltak transzplantációra alkalmasak a III. fázisú, aktív kontrollos vizsgálatból (MMY3019 vizsgálat), és akik DARZALEX subcutan gyógyszerformát kaptak bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-VRd). Az adatok három nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot is tükröznek, amelyekben a betegek subcutan DARZALEX oldatos

injekciót kaptak vagy monoterápiaként (n = 31, MMY1004 és MMY1008 vizsgálat), valamint az MMY2040 vizsgálat, amelyben a betegek subcutan DARZALEX oldatos injekciót kaptak vagy bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal (D-VMP, n = 67), lenalidomiddal és dexametazonnal (D-Rd, n = 65) vagy bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-VRd, n = 67). Az SMM3001 III. fázisú, randomizált vizsgálatból származó adatok 193 olyan, parázsló myeloma multiplexben szenvedő felnőtt beteg expozícióján alapulnak, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata. Ebben a vizsgálatban a betegek monoterápia formájában kaptak DARZALEX subcutan gyógyszerformát. Ezenkívül az adatok 193, újonnan diagnosztizált AL amyloidosisban szenvedő beteg expozícióját tükrözik vissza egy III. fázisú aktív kontrollós vizsgálatból (AMY3001 vizsgálat), amelyben a betegek DARZALEX subcutan gyógyszerformát kaptak, bortezomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal kombinálva (D-VCd).

Ezek a biztonságossági adatok az intravénás daratumumab-expozíciót (16 mg/ttkg) is magukban foglalják 2324, myeloma multiplexben szenvedő betegnél, köztük 1910 olyan betegnél, akik az intravénás daratumumabot háttérkezeléssel kombinációban kapták, és 414 olyan betegnél, akik az intravénás daratumumabot monoterápiaként kapták. A forgalombahozatalt követően észlelt mellékhatásokat szintén tartalmazzák az adatok.

A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

9. táblázat: Az intravénás daratumumabbal vagy subcutan daratumumabbal kezelt, myeloma multiplexben – beleértve az olyan parázsló myeloma multiplexet, amelynél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata – és AL amyloidosisban szenvedő betegeknél észlelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság	Előfordulási gyakoriság (%)	
			Bármilyen fokozatú	3-4. fokozatú
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés ^a	Nagyon gyakori	46	3
	COVID-19 ^{a, g}		23	6
	Pneumonia ^a		19	11
	Bronchitis ^a		14	1
	Húgyúti fertőzés	Gyakori	7	1
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovírus-fertőzés ^a	Nem gyakori	<1	<1 [#]
	Hepatitis B-vírus-reaktiválódás ^a		<1	<1
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Neutropenia ^a	Nagyon gyakori	42	36
	Thrombocytopenia ^a		30	18
	Anaemia ^a		26	11
	Lymphopenia ^a		12	10
	Leukopenia ^a		11	6
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hypogammaglobulinaemia ^a	Gyakori	3	<1 [#]
	Anaphylaxiás reakció ^b	Ritka	-	-
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia ^a	Nagyon gyakori	10	3
	Csökkent étvágy		10	<1
	Hyperglykaemia	Gyakori	6	3
	Hypocalcaemia		6	1
	Dehydratio		2	1 [#]
Pszichiátriai kórképek	Insomnia	Nagyon gyakori	17	1 [#]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia	Nagyon gyakori	31	4
	Fejfájás		11	<1 [#]
	Szédülés	Gyakori	9	<1 [#]
	Paraesthesia		9	<1
	Ájulás		3	2 [#]

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Pitvarfibrilláció	Gyakori	4	1
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^a	Gyakori	9	4
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Köhögés ^a	Nagyon gyakori	22	<1 [#]
	Dyspnoe ^a		18	2
	Pulmonalis oedema ^a	Gyakori	1	<1
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori	33	5
	Székrekedés		28	1
	Hányinger		22	1 [#]
	Hasi fájdalom ^a		14	1
	Hányás		13	1 [#]
	Pancreatitis ^a	Gyakori	1	<1
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés	Nagyon gyakori	12	1 [#]
	Pruritus	Gyakori	6	<1 [#]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Musculoskeletalis fájdalom ^{a,h}	Nagyon gyakori	35	3
	Arthralgia		14	1
	Izomgörcsök		12	<1 [#]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Nagyon gyakori	24	4
	Perifériás oedema ^a		24	1
	Láz		22	1
	Gyengeség		19	2
	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók ^{d,e}		10	0
	Hidegrázás	Gyakori	8	<1 [#]
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakciók ^c			
	Intravénás daratumumab ^f	Nagyon gyakori	39	5
	Subcutan daratumumab ^e	Gyakori	9	1

[#] Nincs 4. fokozatú.

^a Csoportosított kifejezéseket jelez.

^b A forgalombahozatalt követő jelentések alapján.

^c Az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók között szerepelnek olyan szakkifejezések is, amelyeket a vizsgálatot végző szakemberek határoztak meg, összefüggésben a daratumumab infúzióval/injekcióval.

^d Az injekció beadási helyén fellépő reakciók közé olyan szakkifejezések tartoznak, amelyek a vizsgálatot végző által meghatározva, összefüggnek a daratumumab injekcióval.

^e A gyakoriság kizárólag a subcutan daratumumabbal végzett vizsgálatokon alapul (n = 1573).

^f A gyakoriság kizárólag az intravénás daratumumabbal végzett vizsgálatokon alapul (n = 2324).

^g Az előfordulási gyakoriság meghatározása egy olyan betegcsoporton alapul, amelybe egyrésről azok a betegek tartoznak, akik legalább egy dózis vizsgálati kezelést kaptak 2020. február 1-jén (a COVID-19 világjárvány kezdetekor) vagy azt követően, az MMY3003, MMY3006, MMY3008 és MMY3013 vizsgálatok során, másrésről az MMY3014, az MMY3019 és az SMM3001 vizsgálat összes, daratumumabbal kezelt betege (n = 1177).

^h A musculoskeletalis fájdalomba beletartozik a hátfájás, a bordaív és a medence közötti hasi-háti régió fájdalma, a lágyékfájdalom, a musculoskeletalis mellkasi fájdalom, a musculoskeletalis fájdalom, a musculoskeletalis merevség, a myalgia, a nyak fájdalma, a nem szív eredetű mellkasi fájdalom és a végtagfájdalom.

Megjegyzés: 3897, intravénás daratumumabbal vagy subcutan daratumumabbal kezelt, myeloma multiplexben és AL amyloidosisban szenvedő beteg alapján.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Alkalmazással összefüggő reakciók

A DARZALEX subcutan gyógyszerformájával végzett klinikai vizsgálatokban (monoterápia és kombinált kezelések; n = 1573) a bármilyen fokozatú, alkalmazással összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 7,5% volt az első DARZALEX injekció (1800 mg, 1. hét), 0,5% volt a 2. heti injekció, és

1,3% volt a későbbi injekciók esetén. 3. fokozatú, alkalmazással összefüggő reakciókat a betegek 0,8%-ánál, míg 4. fokozatú reakciókat 0,1%-uknál észleltek.

Az alkalmazással összefüggő reakciók okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a légzőszervi tünetek, mint például az orrdugulás, a köhögés, a garat irritatio, az allergiás rhinitis, a sípoló légzés, valamint a láz, a mellkasi fájdalom, a pruritus, a hidegrázás, a hányás, a hányinger, a homályos látás és a hypotonia. Súlyos reakciók, köztük bronchospasmus, hypoxia, dyspnoe, hypertonia, tachycardia és szemészeti mellékhatások (beleértve a choroidális effúziót, az akut myopiát és az akut zárt zugú glaukómát) jelentkeztek (lásd 4.4 pont).

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A DARZALEX subcutan gyógyszerformájával végzett klinikai vizsgálatokban (n = 1573) az injekció beadási helyén fellépő, bármilyen fokozatú reakció előfordulási gyakorisága 10,2% volt. Nem voltak az injekció beadási helyén fellépő, 3. vagy 4. fokozatú reakciók. A leggyakoribb (> 1%), az injekció beadási helyén fellépő reakció az erythema és a bőrkiütés volt.

Fertőzések

A daratumumabot monoterápiaként kapó myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a fertőzések teljes előfordulási gyakorisága hasonló volt a DARZALEX subcutan gyógyszerforma (52,9%), illetve az intravénás daratumumab-csoport között (50,0%). A 3. vagy 4. fokozatú fertőzések is hasonló gyakorisággal fordultak elő a DARZALEX subcutan gyógyszerforma (11,7%) és az intravénás daratumumab között (14,3%). A legtöbb fertőzés kezelhető volt, és ritkán vezetett a kezelés abbahagyásához. A pneumonia volt a leggyakrabban jelentett súlyos (3. vagy 4. fokozatú) fertőzés a vizsgálatokban. Az aktív kontrollos vizsgálatokban a kezelés fertőzések következtében történő abbahagyása a betegek 1–4%-ánál fordult elő. A végzetes kimenetelű fertőzések elsősorban a pneumonia és a sepsis miatt voltak.

Az intravénás daratumumab kombinált kezelést kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

3. vagy 4. fokozatú fertőzések:

Relabáló/refrakter betegeknél végzett vizsgálatok: DVd 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%

Újonnan diagnosztizált betegeknél végzett vizsgálatok: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%, D-VTd: 22%, VTd: 20%.

5. fokozatú (végzetes kimenetelű) fertőzések:

Relabáló/refrakter betegeknél végzett vizsgálatok: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%

Újonnan diagnosztizált betegeknél végzett vizsgálatok: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

A DARZALEX subcutan gyógyszerformával kombinált kezelést kapó, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél az alábbiakról számoltak be:

3. vagy 4. fokozatú fertőzések: DPd: 28%, Pd: 23%; D-VRd (transzplantációra alkalmas): 35%; VRd (transzplantációra alkalmas): 27%; D-VRd (transzplantációra nem alkalmas): 40%, VRd (transzplantációra nem alkalmas): 32%

5. fokozatú (végzetes kimenetelű) fertőzések: DPd: 5%, Pd: 3%; D-VRd (transzplantációra alkalmas): 2%; VRd (transzplantációra alkalmas): 3%; D-VRd (transzplantációra nem alkalmas): 8%, VRd (transzplantációra nem alkalmas): 6%

Magyarázat: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametazon; Rd=lenalidomid-dexametazon; Pd=pomalidomid-dexametazon; VMP=bortezomib-melfalán-prednizon; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazon; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazon.

A DARZALEX subcutan gyógyszerformával végzett, monoterápiában részesülő, olyan parázsló myeloma multiplexes betegeknél, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata, a következőkről számoltak be:

3. vagy 4. fokozatú fertőzések: DARZALEX subcutan gyógyszerforma: 16%

5. fokozatú fertőzések: DARZALEX subcutan gyógyszerforma: 1%

A DARZALEX subcutan gyógyszerforma kombinált kezelést kapó, AL amyloidosisban szenvedő betegeknek az alábbiakról számoltak be:

3. vagy 4. fokozatú fertőzések: D-VCd: 17%, VCd: 10%

5. fokozatú fertőzések: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Magyarázat: D = daratumumab; VCd = bortezomib-ciklofoszfamid-dexametazon

Haemolysis

Fennáll a haemolysis elméleti kockázata. Ennek a biztonságossági szignálnak a folyamatos monitorozását el fogják végezni a klinikai vizsgálatokban és a forgalombahozatalt követően nyert biztonságossági adatokban.

Szívbetegségek és az AL amyloidosisral összefüggő cardiomyopathia

Az AMY3001 vizsgálatban a betegek többségének AL amyloidosisral összefüggő cardiomyopathiája volt a vizsgálat megkezdésekor (D-VCd 72% vs. VCd 71%). 3. vagy 4. fokozatú szívbetegségek a D-VCd betegek 11%-ánál fordultak elő, szemben a VCd betegek 10%-ával, miközben súlyos szívbetegségek a D-VCd betegek 16%-ánál, illetve a VCd betegek 13%-ánál fordultak elő. A betegek $\geq 2\%$ -ánál kialakuló súlyos szívbetegségek tartozott a szívelégtelenség (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), a szíveállás (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) és a pitvarfibrilláció (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Az összes olyan D-VCd betegnek, akinél súlyos vagy végzetes kimenetelű szívbetegségeket észleltek, a vizsgálat megkezdésekor AL amyloidosisral összefüggő cardiomyopathiája volt. A szívbetegségek gyakoriságának két terápiás csoport közötti összehasonlításakor a D-VCd-kar VCd-karhoz viszonyított hosszabb medián terápiás időtartamát (sorrendben 9,6 hónap, vs. 5,3 hónap) tekintetbe kell venni. Az expozícióra korrigált előfordulási gyakoriság arányok (azoknak a betegeknek a száma, akiknél 100 beteghónap alatt esemény fordult elő) az összes 3. vagy 4. fokozatú szívbetegség (1,2 vs. 2,3), a szívelégtelenség (0,5 vs. 0,6), a szíveállás (0,1 vs. 0,0) és a pitvarfibrilláció esetén (0,2 vs. 0,1) összehasonlíthatók voltak sorrendben a D-VCd-karon, illetve a VCd-karon.

A 11,4 hónapos medián követési időtartam mellett az összes haláleset (D-VCd 14% vs. VCd 15%) az AMY3001 vizsgálatban elsősorban az AL amyloidosisral összefüggő cardiomyopathia következménye volt mindkét terápiás karon.

Egyéb különleges betegcsoportok

Az MMY3007 III. fázisú vizsgálatban, ahol a D-VMP-kezelést hasonlították a VMP-kezeléshez újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegeknek, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra, a 2-es ECOG-teljesítménypontszámú betegek alcsoportjának (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) biztonságossági analízise konzisztens volt a teljes populációban észlelt eredménnyel (lásd 5.1 pont).

Idősek

A 4553 betegből, akik a javasolt dózisban kaptak daratumumabot (n = 1615 subcutan formában; n = 2938 intravénásan) 38% volt 65 és kevesebb, mint 75 év közötti és 15% volt 75 éves vagy idősebb. A hatásosságban az életkor alapján nem figyeltek meg általános különbségeket. A súlyos mellékhatások előfordulása az idősebb betegeknek gyakoribb volt, mint a fiatalabbaknál. A relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknek (n = 1976) a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő időseknél (≥ 65 év) a pneumonia és a sepsis volt. Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, akik nem voltak alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra (n = 777), a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő időseknél (> 75 év), a pneumonia volt. Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, autológ őssejt-transzplantációra alkalmas betegek között (n = 351) a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő az időseknél (≥ 65 év), a pneumonia volt. Azok között az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegek között, akiknél kezdeti kezelésként nem terveztek transzplantációt, vagy akik nem voltak autológ őssejt-transzplantációra alkalmasak (n = 197), a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő az időseknél (≥ 65 éves kor), a pneumonia volt. Azon parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegek között, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata (n = 193), a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő az időseknél (≥ 65 év), a pneumonia volt. Az újonnan diagnosztizált AL

amyloidosisban szenvedő betegek között (n = 193) a leggyakoribb súlyos mellékhatás, ami gyakrabban fordult elő az időseknél (≥ 65 év), a pneumonia volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az **V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül**.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban nem volt túlادagolással szerzett tapasztalat.

Kezelés

A daratumumab túlادagolásnak nincs ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel és tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, monoklonális antitestek és antitest–gyógyszer-konjugátumok, ATC-kód: L01FC01.

A subcutan DARZALEX oldatos injekció rekombináns humán hialuronidázt (rHuPH20) tartalmaz. A rHuPH20 lokálisan hat, és a két cukor (N-acetilglukózamin és glükuronidsav) közötti kötés hasadásával átmenetileg hialuronsavvá bomlik (HA), egy természetesen előforduló glikoaminoglikán, ami testszerte megtalálható a subcutan tér extracelluláris mátrixában, ami hialuronsavból áll. A rHuPH20 felezési ideje a bőrben kevesebb mint 30 perc. A subcutan szövetekben a hialuronsavszint a hialuronsav gyors bioszintézise következtében 24–48 órán belül normalizálódik.

Hatásmechanizmus

A daratumumab egy IgG1 κ humán monoklonális antitest (mAb), ami különböző hematológiai malignitásokban a sejtek felszínén expresszáldó CD38 proteinhez kötődik, beleértve myeloma multiplexben és AL amyloidosisban a klonális plazmasejteket is, valamint az egyéb sejt- és szövettípusokon különböző mértékben expresszáldó CD38 proteinhez kötődik. A CD38 proteinnek több funkciója is van, mint például a receptor-mediálta adhaesio, szignalizáció és enzimatis aktivitás.

Kimutatták, hogy a daratumumab *in vivo* hatásosan gátolja a CD38-at expresszáldó daganatsejtek növekedését. *In vitro* vizsgálatok alapján a daratumumab többféle effektor funkciót használ fel, ami immunmediált daganatsejt-pusztulást eredményez. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a daratumumab a CD38-at expresszáldó malignitásokban komplement-dependens citotoxicitáson, antitest-dependens, sejtmediált citotoxicitáson és antitest-dependens cellularis fagocitózison keresztül tumorsejt-lízist indukálhat. A myeloid eredetű szuppresszor sejtek (CD38+MDSCs), szabályozó T-sejtek (CD38+T_{regs}) és B-sejtek (CD38+B_{regs}) alcsoportja kevesebb lett a daratumumab-mediált sejt-lízis hatására. Ismert, hogy a T-sejtek (CD3+, CD4+ és CD8+) a fejlődési stádiumtól és az aktivációs szinttől függően CD38-at expresszálnak. A CD4+ és CD8+ abszolút T-sejtszám és a lymphocyták százalékarányának a perifériás teljes vérben és a csontvelőben történő jelentős növekedését figyelték meg a daratumumab-kezelés mellett. Emellett T-sejt-receptor DNS

szekvenálással igazolták, hogy a daratumumab-kezelés mellett fokozódott a T-sejt-klonalitás, ami olyan immunmodulátor hatásokat jelez, amelyek hozzájárulhatnak a klinikai válaszreakcióhoz.

A daratumumab *in vitro* Fc-mediált keresztkötődés után apoptosist indukált. Emellett a daratumumab modulálta a CD38 enzimaktivitást, gátolva a cikláz enzim aktivitását, és stimulálva a hidroláz aktivitást. Ezeknek az *in vitro* hatásoknak a klinikai környezetben megmutatkozó jelentősége, valamint a daganatnövekedésre gyakorolt hatása nem kellőképpen ismert.

Farmakodinámiai hatások

Természetes killer- (NK) sejt- és T-sejtszám

Ismert, hogy a NK-sejtek nagy mennyiségben expresszálnak CD38-at, és érzékenyek a daratumumab-mediálta sejtlízisre. A daratumumab-kezelés mellett az összes NK-sejt (CD16+CD56+) és az aktivált (CD16+CD56^{dim}) NK-sejtek abszolút számának és százalékarányának a perifériás teljes vérben és a csontvelőben történő csökkenését észlelték. Ugyanakkor az NK-sejtek kiindulási számának vagy az NK-sejtek kinetikájának csökkenése nem mutatott összefüggést a klinikai válaszreakcióval.

Immunogenitás

Myeloma multiplexben – beleértve a parázsló myeloma multiplexet, amelynél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata – és AL amyloidosisban szenvedő betegeket subcutan daratumumabbal kezeltek a monoterápiát és kombinált kezelést alkalmazó klinikai vizsgálatokban, és a betegek kevesebb mint 1%-ánál alakultak ki daratumumab-ellenes antitestek a kezelés során, és 8 betegnél volt pozitív a neutralizáló antitestek vizsgálata.

A myeloma multiplexben – beleértve a parázsló myeloma multiplexet, amelynél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata – és AL amyloidosisban szenvedő betegeknél a kezelés következtében kialakuló anti-rHuPH20 antitestek előfordulási gyakorisága 8,9% (133/1491) volt a vagy monoterápiaként subcutan DARZALEX-et kapó vagy kombinációban subcutan DARZALEX-et kapó betegeknél, és 1 betegnél volt pozitív a neutralizáló antitestek vizsgálata. Úgy tűnik, hogy a rHuPH20-ellenes antitestek nem voltak hatással a daratumumab-expozícióra. A DARZALEX subcutan gyógyszerformájával végzett kezelés után a daratumumab-ellenes vagy a rHuPH20-ellenes antitestek kialakulásának klinikai jelentősége nem ismert.

A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval szerzett klinikai tapasztalat (subcutan gyógyszerforma)

Monoterápia – relabáló/refrakter myeloma multiplex

Az MMY3012 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú, non-inferioritási vizsgálat, ami összehasonlította a subcutan DARZALEX oldatos injekcióval (1800 mg), illetve az intravénás (16 mg/ttkg) daratumumabbal végzett kezelés hatásosságát és biztonságosságát az olyan relapszáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább 3 kezelési vonalat kaptak, köztük egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor szert, vagy akik duplán refraktérek voltak egy proteaszóma-inhibitorra (PI) és egy immunmodulátor szerre (IMiD). A kezelést elfogadhatatlan toxicitásig vagy a betegség progressziójáig folytatták.

Összesen 522 beteget randomizáltak: 263-et a DARZALEX subcutan gyógyszerforma-karra, és 259-et az intravénás daratumumab-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 67 év volt (tartomány: 33–92 év), 55%-uk volt férfi, és 78%-uk volt fehérbőrű. A betegek medián testtömege 73 kg volt (tartomány: 29–138 kg). A betegek korábban 4 kezelési vonalat kaptak (medián érték). A betegek összesen 51%-ánál volt korábban autológ őssejt-transzplantáció, a betegek 100%-át kezelték korábban mind a proteaszóma-inhibitorral, mind immunmodulátor gyógyszerrel(ekkel), és a legtöbb beteg refrakter volt a korábbi szisztémás kezelésre, beleértve a proteaszóma-inhibítort és az immunmodulátor gyógyszert is (49%).

A vizsgálat az IMWG válaszási kritériumok alapján (10. táblázat) teljesítette a teljes terápiásválaszarányt (*overall response rate*, ORR) elsődleges összetett végpontot, és a 3. ciklus 1. nap adagolás előtti maximális C_{trough}-t (lásd 5.2 pont).

10. táblázat: Az MMY3012 vizsgálat legfontosabb eredményei		
	Subcutan daratumumab (n = 263)	Intravénás daratumumab (n = 259)
Elsődleges végpont		
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95%-os CI (%)	(35,1%, 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Válaszási arány ráta (95%-os CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR vagy jobb, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (<i>very good partial response</i> , VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Részleges terápiás válasz (<i>partial response</i> , PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Másodlagos végpont		
Az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakció aránya, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Progressziómentes túlélés, hónap		
Medián (95%-os CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Relatív hazard (95%-os CI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b A non-inferioritási hipotézis esetén a Farrington–Manning-tesztből származó p-érték < 0,0001.

^c A biztonságossági populáció alapján. Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték < 0,0001.

A medián 29,3 hónapos utánkövetést követően a medián teljes túlélés 28,2 hónap (95%-os CI: 22,8; NE) volt a subcutan alkalmazású DARZALEX-karon és 25,6 hónap (95%-os CI: 22,1; NE) volt az intravénás alkalmazású daratumumab-karon.

A biztonságossági és tolerabilitási eredmények, beleértve az alacsonyabb testtömegű betegeket is, konzisztensek voltak a DARZALEX subcutan gyógyszerforma és az intravénás daratumumab biztonságossági profiljával.

A betegek kezelésükkel való megelégedettségét értékelő, a beteg által jelentett eredményeket tartalmazó kérdőív, a módosított CTSQ eredményi azt igazolták, hogy a DARZALEX subcutan gyógyszerformát kapó betegeknél nagyobb volt a kezelésükkel való megelégedettség, mint az intravénás daratumumabot kapó betegeknél. Ugyanakkor a nyílt elrendezésű vizsgálatok hibákat tartalmaznak.

Kombinált kezelések myeloma multiplexben

Bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal (VRd) kombinált kezelés olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra (ASCT)

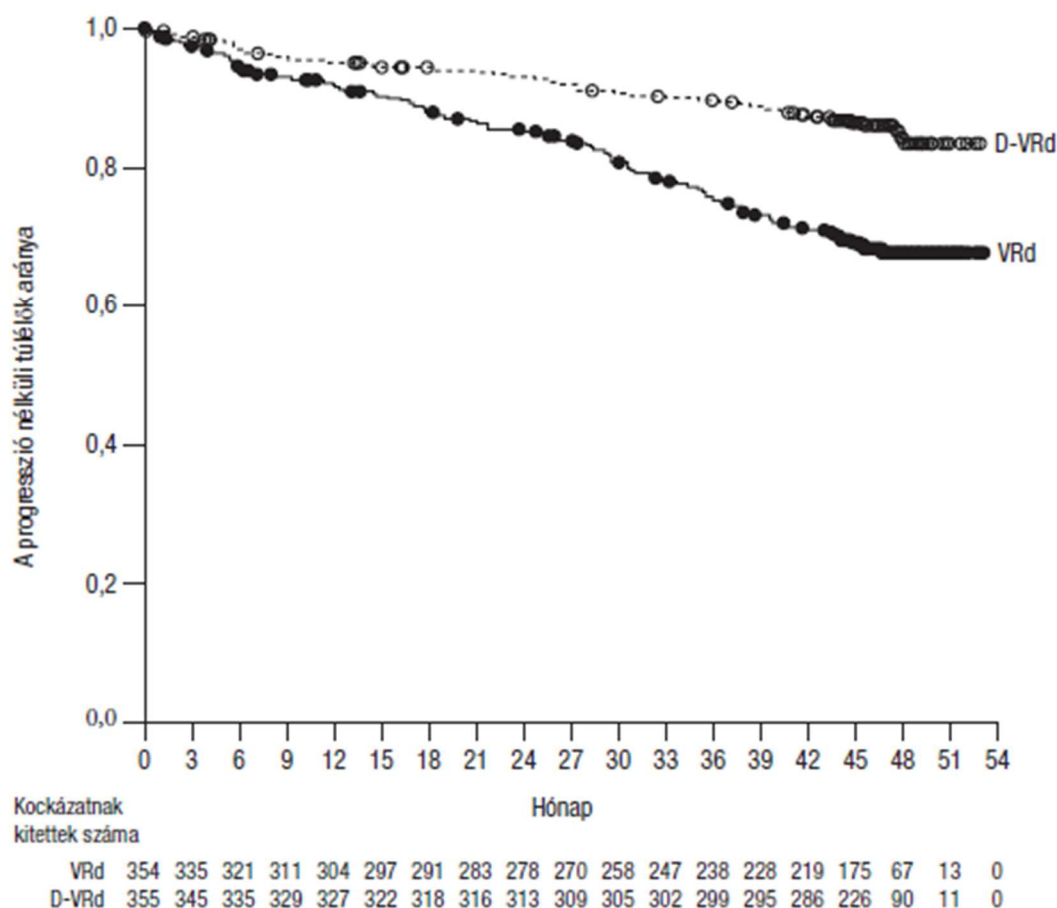
Az MMY3014 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, ami az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, és ASCT-re alkalmas, 70 éves és annál fiatalabb betegeknél összehasonlította a bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált DARZALEX subcutan gyógyszerformával (1800 mg) végzett (D-VRd) indukciós és konszolidációs kezelést, amit lenalidomiddal kombinált DARZALEX fenntartó kezelés követett, a bortezomib, lenalidomid és dexametazon kezeléssel (VRd), amit lenalidomid fenntartó kezelés követett, és ezeket a kezeléseket a betegség dokumentált progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig végezték. A kezelés előtt megengedett volt egy rövid ideig tartó, sürgősségi (napi 40 mg dexametazonnal egyenértékű, maximum 4 napig tartó) kortikoszteroid-kezelés. A betegek DARZALEX subcutan gyógyszerformát (1800 mg) kaptak, amit az 1. és 2. ciklusban hetente egyszer alkalmaztak subcutan (az 1., a 8., a 15. és a 22. napon), majd a 3-6. ciklusban kéthetente egyszer (az 1.

és a 15. napon). A fenntartó kezelés során (7. és további ciklusok) a betegek a DARZALEX subcutan gyógyszerformát (1800 mg) négyhetente egyszer kapták. Azoknál a betegeknél, akik MRD-negativitást értek el, ami 12 hónapig fennmaradt, és fenntartó kezelést kaptak legalább 24 hónapon keresztül, abbahagyták a DARZALEX subcutan gyógyszerformával (1800 mg) történő kezelést. A bortezomibot subcutan (sc.) injekcióban, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, két hétig hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. napon) adták az 1–6. ciklusban, mely ciklusok 28 naponta (4 hetente) ismétlődtek. A lenalidomidot szájon át adták, naponta 25 mg-os dózisban az első 6 ciklus első 21 napján. A fenntartó kezelés során (7. és további ciklusok) a betegek 10 mg lenalidomidot kaptak naponta, minden ciklus 1–28. napján (folyamatosan), a betegség dokumentált progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A dexametazont (*per os* vagy intravénásan) 40 mg-os dózisban adták az első 6 ciklus 1–4. és 9–12. napján. A DARZALEX subcutan gyógyszerformájú injekció (1800 mg) beadási napjain a dexametazon dózist szájon át vagy intravénásan adták premedikációként az injekció beadása előtt. A bortezomib, a lenalidomid és a dexametazon dózisainak módosításakor az adott gyártó alkalmazási előírása szerint jártak el.

Összesen 709 beteget randomizáltak: 355-öt a D-VRd-karra, és 354-et a VRd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 60 év volt (tartomány: 31–70 év). Többségük férfi volt (59%), 64%-uknál az *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) teljesítmény pontszám 0, 31%-uknál az ECOG teljesítmény pontszám 1, és 5%-uknál az ECOG teljesítmény pontszám 2 volt. Ezenkívül, 51%-uknak I. stádiumú, 34%-uknak II. stádiumú és 15%-uknak III. stádiumú volt a betegsége a nemzetközi stádium-meghatározási rendszer (*international staging system* – ISS) szerint, 75%-uknak volt standard citogenetikai kockázata, 22%-uknak volt magas a citogenetikai kockázata (del17p, t[4;14], t[14;16]), és 3%-uknak volt nem meghatározott a citogenetikai kockázata.

Egy 47,5 hónapos medián követési időtartam mellett az MMY3014 vizsgálatban a progressziómentes túlélés (*progression-free survival*, PFS) elsődleges analízise a PFS javulását igazolta a D-VRd-karon, a VRd-karhoz képest (HR = 0,42; 95%-os CI: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). A PFS medián értékét egyik kar sem érte el.

1. ábra: A PFS Kaplan-Meier-féle görbéje az MMY3014 vizsgálatban



Az MMY3014 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 11. táblázat foglalja össze.

11. táblázat: Az MMY3014 vizsgálat hatásossági eredményei ^a			
	D-VRd (n = 355)	VRd (n = 354)	Esélyhányados (95%-os CI) ^d
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)^a	343 (96,6%)	332 (93,8%)	
Szigorú teljes terápiás válasz (<i>stringent complete response, sCR</i>)	246 (69,3%)	158 (44,6%)	
Teljes terápiás válasz (<i>complete response, CR</i>)	66 (18,6%)	90 (25,4%)	
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	26 (7,3%)	68 (19,2%)	
Részleges terápiás válasz (PR)	5 (1,4%)	16 (4,5%)	
CR vagy jobb (sCR + CR)	312 (87,9%)	248 (70,1%)	3,13 (2,11; 4,65)
95%-os CI (%)	(84,0%; 91,1%)	(65,0%; 74,8%)	
p-érték ^b			< 0,0001
Teljes MRD-negativitási arány^{a,c}	267 (75,2%)	168 (47,5%)	3,40 (2,47; 4,69)
95%-os CI (%)	(70,4%; 79,6%)	(42,2%; 52,8%)	
p-érték ^b			< 0,0001

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazon; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazon; MRD = minimális reziduális betegség; CI (*confidence interval*) = konfidenciaintervallum.

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran Mantel-Haenszel féle khi-négyzet próbából származó p-érték.

^c MRD-negativitást (10^{-5} küszöbérték) és CR-t vagy jobbat elért betegek.

^d A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel-Haenszel-féle becslését használták.

Kombinált bortezomib, lenalidomid és dexametazon (VRd) kezelés újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akiknél kezdeti kezelésként nem terveznek autológ őssejt-transzplantációt, vagy akik nem alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3019 vizsgálat egy olyan nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálat volt, amely összehasonlította a DARZALEX subcutan gyógyszerformát (1800 mg) bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-VRd) a bortezomib, lenalidomid és dexametazon kezeléssel (VRd), olyan újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akiknél nem terveztek autológ őssejt-transzplantációt kezdeti kezelésként, vagy akik nem voltak alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra. A kezelés előtt egy rövid ideig adott, sürgősségi kortikoszteroid kezelés (40 mg/nap dexametazonnal egyenértékű, maximum 4 napig) megengedett volt. A betegek DARZALEX subcutan gyógyszerformát (1800 mg) kaptak, subcutan beadva hetente egyszer (1., 8. és 15. nap) az 1–2. ciklusok esetén, amit háromhetenkénti egyszeri beadás követett a 3–8. ciklusok esetén, majd négyhetente egyszer a 9. ciklusban és azt követően a betegség dokumentált progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig. A bortezomibot subcutan injekcióban, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. napon) adták 21 napos (3 hetente) ismétlődő 1–8. ciklusokban. A lenalidomidot szájon át adták, naponta 25 mg-os dózisban az 1–8. ciklusok 1–14. napján, és a 9. és az azt követő ciklusok 1–21. napján. A dexametazont szájon át adták 20 mg-os dózisban, minden 21 napos (3 hetente) ismétlődő 1–8. ciklus 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, és minden 28 napos (4 hetente) ismétlődő 9. és azt követő ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A subcutan DARZALEX (1800 mg) injekció beadása napjain a dexametazon dózist *per os* vagy intravénásan adták, infúzió előtti gyógyszerként. A bortezomib, a lenalidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírása szerint alkalmazták.

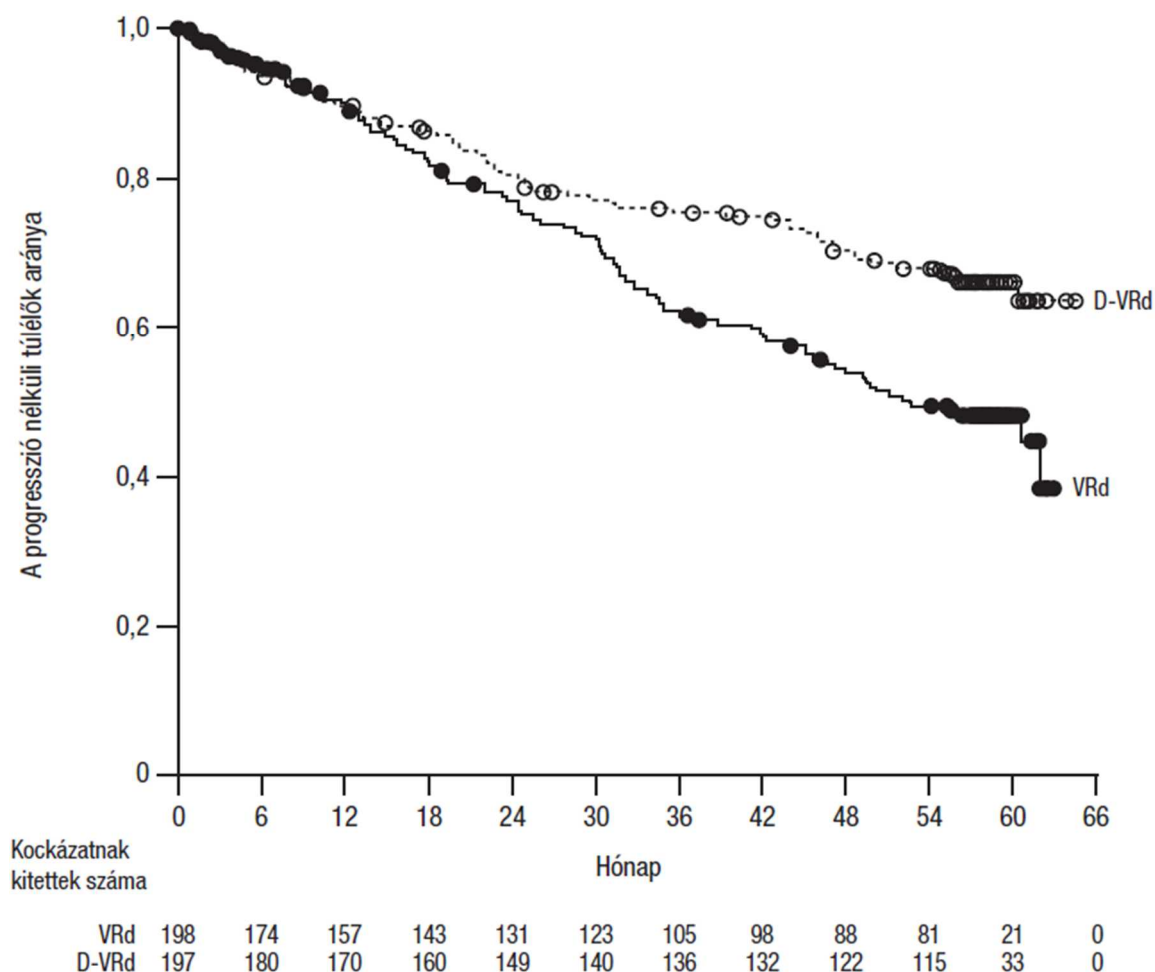
Összesen 395 beteget randomizáltak: 197-et a D-VRd-karra és 198-at a VRd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 70 év volt (szélső értékek: 31–80 év). Ötven százalékuk férfi volt, 39%-uknál az *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) teljesítmény pontszám 0, 51%-uknál az ECOG teljesítmény pontszám 1, és 9%-uknál az ECOG teljesítmény pontszám 2 volt. Tizennyolc százalékuk 70 évesnél fiatalabb és transzplantációra alkalmatlan volt, és 27%-uk volt 70 évesnél fiatalabb, akinél a transzplantáció elhalasztásra került. Ezenkívül, 34%-uknak I. stádiumú, 38%-uknak II. stádiumú és 28%-uknak III. stádiumú volt a betegsége a nemzetközi stádium-meghatározási rendszer (*international staging system* – ISS) szerint, 75%-uknak volt standard citogenetikai kockázata, 13%-uknak volt magas a citogenetikai kockázata (del17p, t[4;14], t[14;16]), és 11%-uknak volt nem meghatározott a citogenetikai kockázata.

A 22,3 hónapos medián követési időtartam mellett az MMY3019 vizsgálat minimális reziduális betegség elsődleges analízise a teljes minimális reziduális betegség negativitási ráta javulását igazolta (újgenerációs szekvenálással [*next-generation sequencing* – NGS], 10⁻⁵-en mellett vagy az alatt) a teljes remisszót vagy jobbat elérő betegeknél a D-VRd-karon, a VRd-karhoz képest. A teljes minimális reziduális betegség negativitási ráta 53,3% volt (95%-os CI: 46,1; 60,4) a D-VRd-karon, és 35,4% volt (95%-os CI: 28,7; 42,4) a VRd-karon (esélyhányados [D-VRd versus VRd] 2,07; 95%-os CI: 1,38; 3,10; p = 0,0004 mellett).

A minimális reziduális betegség elsődleges analízisének időpontjában a teljes CR vagy jobb arányának javulását figyelték meg a D-VRd-karon, a VRd-karhoz képest. A teljes CR vagy jobb aránya 76,6% volt (95%-os CI: 70,1; 82,4) a D-VRd-karon, és 59,1% volt (95%-os CI: 51,9; 66,0) a VRd-karon (esélyhányados [D-VRd versus VRd] 2,31; 95%-os CI: 1,48; 3,60; p = 0,0002 mellett).

A 39 hónapos medián követési időtartam mellett az MMY3019 vizsgálat progressziómentes túlélésének időközi analízise a progressziómentes túlélés javulását igazolta a D-VRd-karon, a VRd-karhoz képest (HR = 0,61; 95%-os CI: 0,42; 0,90; p = 0,0104). A medián progressziómentes túlélés egyik karon sem került elézésre. A progressziómentes túlélés végső analízisekor, a progressziómentes túlélés érettebb adatai mellett a progressziómentes túlélésre vonatkozó terápiás hatás javult, 0,57 relatív házár mellett (95%-os CI: 0,41; 0,79). A medián progressziómentes túlélés nem került elézésre a D-VRd-karon, és 52,6 hónap volt a VRd-karon.

2. ábra: A PFS Kaplan-Meier-féle görbéje az MMY3019 vizsgálatban



A progressziómentes túlélés időközi analízisének időpontjában az 1 éves tartós minimális reziduális betegség negativitási ráta javulását (NGS 10^{-5} -en mellett vagy az alatt) figyelték meg a teljes remisszót vagy jobbat elérő betegeknél a D-VRd-karon, a VRd-karhoz képest. A tartós minimális reziduális betegség negativitási ráta 42,6% volt (95%-os CI: 35,6; 49,9) a D-VRd-karon, és 25,3% volt (95%-os CI: 19,4; 31,9) a VRd-karon (esélyhányados [D-VRd *versus* VRd] 2,18; 95%-os CI: 1,42; 3,34; $p=0,0003$).

Az MMY3019 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: Az MMY3019 vizsgálat végső PFS analízisének hatásossági eredményei ^a		
	D-VRd (n = 197)	VRd (n = 198)
Teljes MRD negativitási ráta ^b	120 (60,9%)	78 (39,4%)
Esélyhányados (95%-os CI) ^c	2,37 (1,58; 3,55)	
Tartós MRD negativitási ráta ^d	96 (48,7%)	52 (26,3%)
Esélyhányados (95%-os CI) ^c	2,63 (1,73; 4,00)	
Teljes CR vagy jobb (sCR+CR)	160 (81,2%)	122 (61,6%)
Esélyhányados (95%-os CI) ^c	2,73 (1,71; 4,34)	
Teljes válaszadási arány (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	191 (97,0%)	184 (92,9%)
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	128 (65,0%)	88 (44,4%)
Teljes terápiás válasz (CR)	32 (16,2%)	34 (17,2%)

Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	23 (11,7%)	50 (25,3%)
Részleges terápiás válasz (PR)	8 (4,1%)	12 (6,1%)

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazon; VRd=bortezomib-lenalidomid-dexametazon;

MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum.

^a Beválasztás szerinti populáción alapul, a medián követési idő 59 hónap

^b Az MRD negativitást (10^{-5} küszöbérték vagy alacsonyabb) és teljes remissziót vagy jobbat egyaránt elérő betegek

^c A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták. A stratifikálási tényezők: A nemzetközi stádium-meghatározási rendszer (ISS) alapján történő stádium-meghatározás (I, II, III), életkor/transzplantációra való megfelelés (< 70 éves alkalmatlanság vagy az életkor < 70 év és a transzplantáció visszautasítása, és vagy ≥ 70 éves) a randomizáláskor. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a D-VRd előnyét mutatja.

^d A tartós MRD negativitás a meghatározása szerint a legalább 1 év különbséggel megerősített MRD negativitás, eközben MRD pozitivitás nélkül.

Kombinált kezelések myeloma multiplexben

Az MMY2040 egy nyílt elrendezésű, az 1800 mg DARZALEX subcutan gyógyszerforma hatásosságát és biztonságosságát értékelő vizsgálat volt:

- bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinálva (D-VMP) olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik nem alkalmasak transzplantációra. A bortezomibot subcutan injekcióban adták, $1,3 \text{ mg/m}^2$ testfelszín dózisban, hetente kétszer, az első 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (1. ciklus, 8 dózis), amit heti egyszeri alkalmazás követett nyolc további 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (2-9. ciklus, ciklusonként 4 dózis). A melfalánt 9 mg/m^2 -es és a prednizont 60 mg/m^2 -es dózisban, szájon át adták a 9, 6 hetes ciklus 1–4. napjain (1–9. ciklus). A DARZALEX subcutan gyógyszerformát a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.
- lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-Rd) relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A lenalidomidot (naponta egyszer 25 mg , *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1.-21. napjain) hetente 40 mg -os, kis dózisé dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg -os dózisban a 75 évnél idősebbeknek vagy azoknak a betegeknél, akiknek a testtömegindexe $< 18,5$). A DARZALEX subcutan gyógyszerformát a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.
- bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinálva (D-VRd) olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik alkalmasak transzplantációra. A bortezomibot subcutan injekcióban adták, $1,3 \text{ mg/m}^2$ testfelszín dózisban, hetente kétszer az 1. és a 2. héten. A lenalidomidot szájon át adták, naponta egyszer 25 mg -os dózisban, az 1–14. napon. A kis dózisé dexametazont 40 mg/hét dózisokban adták, 3 hetes ciklusokban. A kezelés teljes időtartama 4 ciklus volt.

Összesen 199 beteget (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) vontak be. A hatásossági eredményeket az IMWG-kritériumok felhasználásával, egy számítógépes algoritmussal határozták meg. A vizsgálat teljesítette a teljes válaszadási arány elsődleges végpontját a D-VMP és a D-Rd, valamint a nagyon jó részleges terápiás válasz elsődleges végpontját vagy annál jobbat a D-VRd esetén (lásd 13. táblázat).

13. táblázat: Az MMY2040 vizsgálat hatásossági eredményei			
	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90%-os CI (%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Teljes terápiás válasz (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Részleges terápiás válasz (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
VGPR vagy jobb (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90%-os CI (%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalán-prednizon; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-dexametazon; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazon; Daratumumab = DARZALEX subcutan gyógyszerforma; CI = konfidenciaintervallum.

^a Kezelt betegek alapján

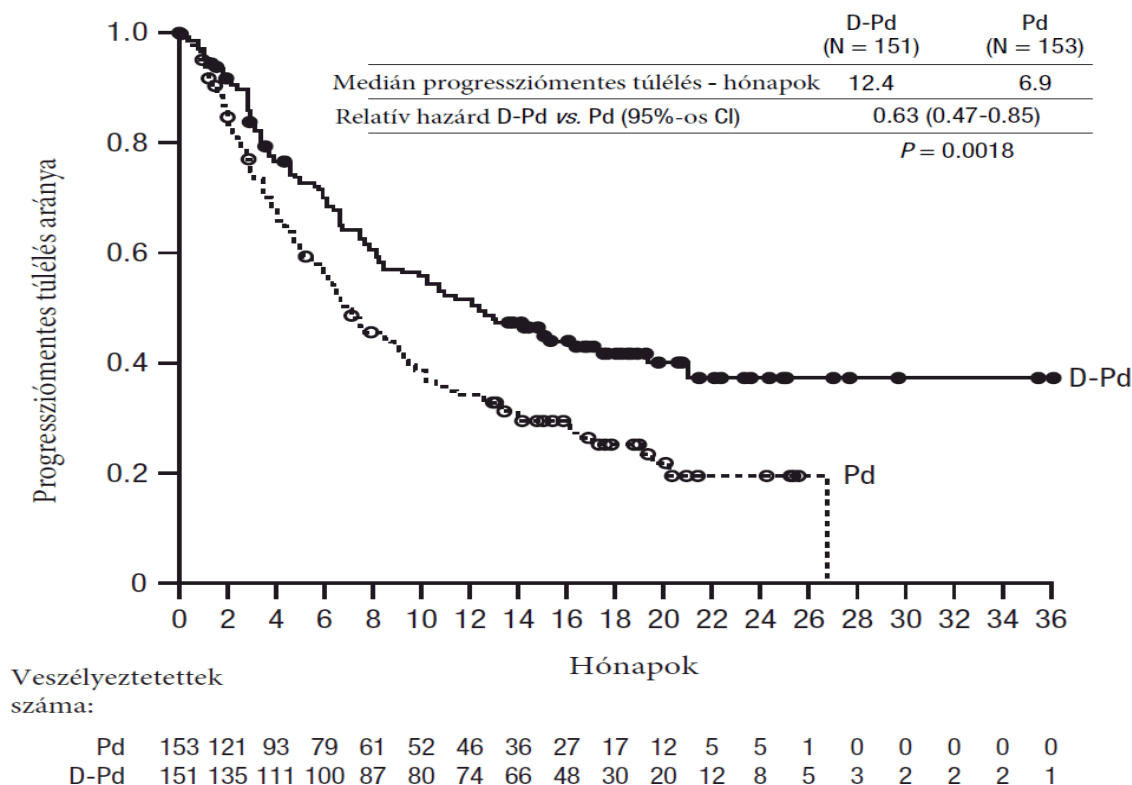
Kombinált kezelés pomalidomiddal és dexametazonnal (Pd)

Az MMY3013 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, ami a pomalidomiddal és kis dózisú dexametazonnal kombinált (1800 mg) DARZALEX subcutan gyógyszerformával végeztet kezelést (D-Pd) hasonlította össze a pomalidomid és kis dózisú dexametazon (Pd) kezeléssel, olyan myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább egy terápiát kaptak lenalidomiddal és egy proteaszóma-inhibitorral (PI). A pomalidomidot (naponta egyszer 4 mg, *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1–21. napjain) hetente 40 mg-os, kis dózisú orális vagy intravénás dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg-os dózisban a 75 évnél idősebbeknek). A DARZALEX subcutan gyógyszerforma alkalmazásának napjain 20 mg-os dexametazon dózist adtak premedikációként, és a fennmaradó részt a beadást követő nap adták. A csökkentett dexametazon dózist kapó betegeknél a teljes 20 mg-os dózist a DARZALEX subcutan gyógyszerforma premedikációjaként adták. A pomalidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírása szerint alkalmazták. A kezelést mindkét karon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 304 beteget randomizáltak: 151-et a D-Pd-karra, és 153-ot a Pd-karra. Az utolsó kezelési rend alatt vagy azt követően a betegség progressziójára utaló, dokumentált bizonyítékkal bíró betegeket vonták be a vizsgálatba. Azokat a betegeket, akiknél ≥ 3 . fokozatú bőrkütiés volt a korábbi kezelés alatt, a pomalidomid alkalmazási előírása alapján kizárták. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A betegek medián életkora 67 év volt (tartomány: 35–90 év), 18% volt ≥ 75 éves, 53% volt férfi, és 89% volt fehérbőrű. A betegek korábban 2 terápiát kaptak (medián érték). Minden beteg kapott egy korábbi kezelést egy proteaszóma-inhibitorral (PI) és lenalidomiddal, és a betegek 56%-a részesült korábban őssejt-transzplantációban (autológ őssejt-transzplantáció – ASCT). A betegek 96%-a kapott korábban bortezomib-kezelést. A betegek többsége refrakter volt a lenalidomidra (80%), egy proteaszóma-inhibitorra (48%) vagy mind az immunmodulátorra, mind a proteaszóma-inhibitorra (42%). A betegek 11%-a kapott korábban 1 kezelést. Mind refrakter volt a lenalidomidra, és 32,4% volt refrakter mind a lenalidomidra, mind a proteaszóma-inhibitorra. A hatásosságot az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumain alapuló progressziómentes túléléssel (PFS) értékelték.

Az MMY3004 vizsgálatban a 16,9 hónapos medián követési időtartam mellett a progressziómentes túlélés elsődleges analízise statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a D-Pd-karon, a Pd-karhoz képest. A medián progressziómentes túlélés 12,4 hónap volt a D-Pd-karon, és 6,9 hónap volt a Pd-karon (HR [95%-os CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-érték = 0,0018), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 37%-os csökkenését jelenti a D-Pd-vel kezelt betegeknél, szemben a Pd-vel kezelt betegekkal.

3. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3013 vizsgálatban



A medián 39,6 hónapos követési idő után a teljes túlélés egy további tervezett utánkövetéses elemzését végezték el. A teljes túlélésre vonatkozó adatok 57%-os érettsége esetén a medián teljes túlélés 34,4 hónap volt a D-Pd-karon és 23,7 hónap a Pd-karon (HR [95%-os CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Az MMY3013 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 14. táblázat foglalja össze.

14. táblázat: Az MMY3013 vizsgálat hatásossági eredményei ^a		
	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
Teljes válaszadási arány (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
p-érték^b	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Teljes terápiás válasz (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Részleges terápiás válasz (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
MRD negativitási arány^c n (%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95%-os CI (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
p-érték^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomid-dexametazon; Pd = pomalidomid-dexametazon; MRD = minimális reziduális betegség; CI = konfidenciaintervallum.

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle ká-nyezet-próbából származó, a stratifikációs tényezőkre korrigált p-érték.

^c A minimális reziduális betegség negatív arány a beválasztás szerinti populáción és a 10^{-5} küszöbértéken alapul.

^d A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik.

A reszpondereknél a válaszadásig eltelt medián időtartam 1 hónap volt (tartomány: 0,9–9,1 hónap) a D-Pd-csoportban, és 1,9 hónap volt (tartomány: 0,9–17,3 hónap) a Pd-csoportban. A válaszreakció medián időtartama nem került elérésre a D-Pd-csoportban (tartomány: 1 hónaptól 34,9+ hónapig), és 15,9 hónap volt (tartomány: 1+ hónaptól 24,8 hónapig) a Pd-csoportban.

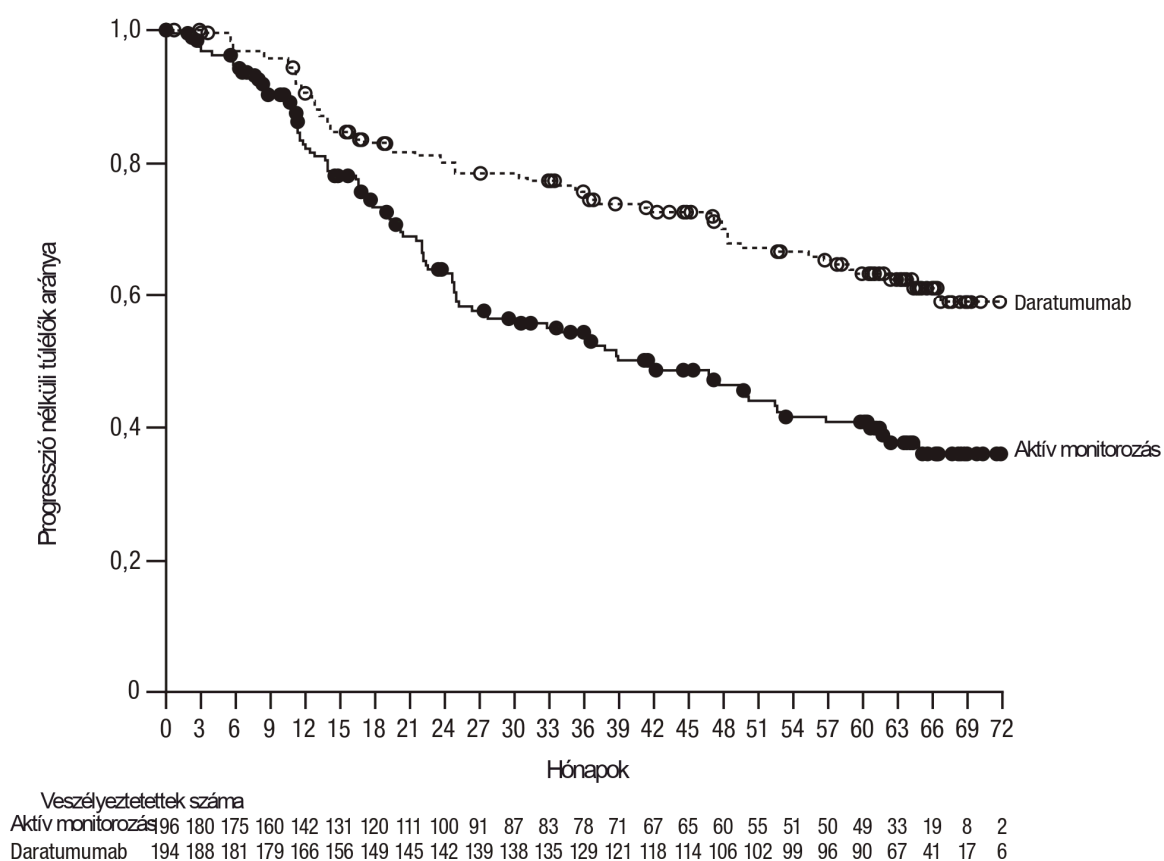
Monoterápia – parázsló myeloma multiplex, amelynél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata

A nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú SMM3001 vizsgálatban a DARZALEX subcutan gyógyszerforma (1800 mg) hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze az aktív monitorozással olyan parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata. A kezelési karra randomizált betegeknél a DARZALEX subcutan gyógyszerformát (1800 mg) a bőr alá adták be, hetenként egyszer (az 1., a 8., a 15. és a 22. napon) az 1–2. ciklusban, utána 2 hetenként egyszer (az 1. és a 15. napon) a 3–6. ciklusban, ezt követően pedig 4 hetenként egyszer 39 ciklusig, vagy legfeljebb 36 hónapig, vagy a betegség igazolt progressziójáig.

Összesen 390 beteget randomizáltak: 194 főt a DARZALEX subcutan gyógyszerforma-karra, és 196 főt az aktívan monitorozott karra. A kiindulási demográfiai adatok és betegségjellemzők hasonlóak voltak a két vizsgálati kar között. A betegek átlag életkora kiinduláskor 64 év volt (tartomány: 31–86 év), a résztvevők 12%-a volt ≥ 75 éves, 48%-a volt férfi, 83%-a fehér bőrű, 8%-a ázsiai és 3%-a afroamerikai. Az ECOG pontszám a betegek 83%-ánál 0, 17%-ánál pedig 1 volt. A plazmasejtek medián százalékos aránya a csontvelőben 20% volt, a parázsló myeloma multiplex diagnózisának időpontjától a randomizálásig eltelt idő mediánja pedig 0,7 év volt. A betegek 80%-ánál a myeloma multiplexszé történő progresszió rizikófaktorai közül kevesebb mint 3 állt fenn. A rizikófaktorok a következők voltak: ≥ 30 g/l szérum M-proteinszint; IgA SMM; 2 nem érintett immunglobulin-izotípus csökkenésével járó immunoparesis; az érintett–nem érintett FLC aránya a szérumban ≥ 8 és < 100 , a klonális csontvelői plazmasejtek (*bone marrow plasma cells*, BMPC) aránya $> 50\%$ – $< 60\%$, mérhető betegség fennállása mellett. Az SMM3001 vizsgálatban olyan betegek vehettek részt, akiknél a felsorolt rizikófaktorok legalább egyike fennállt, a BMPC-k aránya pedig $\geq 10\%$ volt. A betegek 19%-ánál volt ≥ 30 g/l a szérum M-proteinszint; 25%-uk rendelkezett IgA SMM-mel; 60%-uknál állt fenn 2 nem érintett immunglobulin-izotípus csökkenésével járó immunoparesis; 72%-uk esetében volt az érintett–nem érintett FLC aránya a szérumban ≥ 8 és < 100 , valamint 3%-uknál volt a klonális csontvelői plazmasejtek (*bone marrow plasma cells*, BMPC) aránya $> 50\%$ – $< 60\%$, mérhető betegség fennállása mellett.

A vizsgálat elsődleges végpontja a független felülvizsgáló bizottság (IRC) által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéjét a 4. ábra, az SMM3001 vizsgálat hatékonysági eredményeit pedig az alábbi 15. táblázat tartalmazza.

4. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az SMM3001 vizsgálatban



15. táblázat: Az SMM3001 vizsgálat hatásossági eredményei ^a			
	DARZALEX subcutan gyógyszerforma (n = 194)	Aktív monitorozás (n = 196)	Esélyhányados (95%-os CI) ^b
Progressziómentes túlélés (PFS), hónap^c			
Medián (95%-os CI)	NB (66,7-NB)	41,5 (26,4; 53,3)	
Relatív hazard (95%-os CI)	0,49 (0,36; 0,67)		
p-érték ^d	< 0,0001		
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)^a			83,80 (29,69; 236,54), p<0,0001
Szigorú teljes terápiás válasz (<i>stringent complete response</i> , sCR)	123 (63,4%)	4 (2,0%)	
Teljes terápiás válasz (<i>complete response</i> , CR)	5 (2,6%)	0	
Nagyon jó részleges terápiás válasz (<i>very good partial response</i> , VGPR)	12 (6,2%)	0	
Részleges terápiás válasz (<i>partial response</i> , PR)	41 (21,1%)	2 (1,0%)	
	65 (33,5%)	2 (1,0%)	

CI = konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták.

^c A követés medián időtartama 65,2 hónap volt.

^d A p-érték a rétegzési tényezővel rétegzett lograng-próbán alapszik.

Kombinált kezelés bortezomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal az AL amyloidosisban szenvedő betegeknél

Az AMY3001 vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat, ami a bortezomibbal, ciklofoszfamiddal és dexametazonnal kombinált (1800 mg) DARZALEX subcutan gyógyszerformával végzett kezelést (D-VCd) hasonlította össze a ciklofoszfamid és dexametazon (VCd) kezeléssel az újonnan diagnosztizált, szisztémás AL amyloidosisban szenvedő betegeknél. A randomizációt az AL amyloidosis cardialis staging rendszer, az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek az autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) típusosan felajánló országok, valamint a vesefunkció szerint stratifikálták.

Az AMY3001 vizsgálatba bevont összes betegnek újonnan diagnosztizált AL amyloidosisa volt, legalább egy érintett szervvel, mérhető hematológiai betegséggel, I-IIIa cardialis stádiummal (a *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage* alapján), valamint NYHA I-IIIa stádiummal. A NYHA IIIB és IV. stádiumú betegeket kizárták.

Bortezomibot (*sc*; 1,3 mg/m² testfelszín), ciklofoszfamidot (*per os* vagy *iv.*; 300 mg/m² testfelszín; maximális dózis 500 mg), valamint dexametazont (*per os* vagy *iv.*; 40 mg vagy 20 mg-os csökkentett dózis a > 70 éves betegeknél vagy azoknál a betegeknél, akiknek a testtömegindexe [BMI]<18,5, vagy azoknál a betegeknél, akiknek hypervolaemiájuk, rosszul beállított diabetes mellitusuk vagy a szteroid terápiával szembeni korábbi intoleranciájuk van) adtak hetente, az ismételt, 28 napos [4 hetes] ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján. A DARZALEX adagolásának napjain 20 mg-os dexametazon dózist adtak injekció előtti premedikációként, és a fennmaradó részt a DARZALEX beadását követő nap adták. A bortezomibot, ciklofoszfamidot és dexametazont 6, 28 napos [4 hetes] ciklusban adták mindkét terápiás karon, miközben a DARZALEX-kezelést a betegség progressziójáig, a rákövetkező kezelés elkezdéséig vagy a vizsgálati kezelés első dóziséjától számítva maximum 24 cikluson keresztül (~2 év) folytatták. A bortezomib, a ciklofoszfamid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírása szerint alkalmazták.

Összesen 388 beteget randomizáltak: 195-öt a D-VCd-karra, és 193-at a VCd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A betegek többségének (79%) lambda-mentes könnyű lánc betegsége volt. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 34–87); 47% volt ≥ 65 éves; 58% volt férfi; 76% fehérbőrű, 17% ázsiai, és 3% afro-amerikai; 23%-ának volt AL amyloidosisa, I-es klinikai cardialis stádiumú, 40%-ának volt II. stádiumú, 35%-ának volt IIIa stádiumú, és 2%-ának volt IIIB stádiumú. Minden betegnek volt egy vagy több érintett szerve, és az érintett szervek medián száma 2 volt (tartomány: 1–6), és a betegek 66%-ának volt 2 vagy több érintett szerve. Az életfontosságú szerv érintettség az alábbi volt: 71% cardialis, 59% renalis és 8% hepaticus. A 2. fokozatú szenzoros és az 1. fokozatú fájdalmas perifériás neuropathiás betegeket kizárták. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes hematológiai válasz (HemCR) aránya volt, amit a független felülvizsgáló bizottság nemzetközi konszenzus kritériumok alapján végzett értékelése alapján határoztak meg. Az AMY3001 vizsgálat a teljes hematológiai válasz javulását igazolta a D-VCd-karon, a VCd-karhoz képest. A hatásossági eredményeket a 16. táblázat foglalja össze.

16. táblázat: Az AMY3001 vizsgálat hatásossági eredményei^a

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-érték
Teljes hematológiai válasz (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	< 0,0001 ^b
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Részleges terápiás válasz (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Nagyon jó részleges hematológiai válasz vagy jobb (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	< 0,0001 ^b

Major szervkárosodás nélküli, progressziómentes túlélés (MOD-PFS), Relatív hazard, 95%-os CI ^c	0,58 (0,36; 0,93)	0,0211 ^d
---	-------------------	---------------------

D-VCd = daratumumab-bortezomib-ciklofoszfamid-dexametazon; VCd = bortezomib-ciklofoszfamid-dexametazon;
CI = konfidenciaintervallum

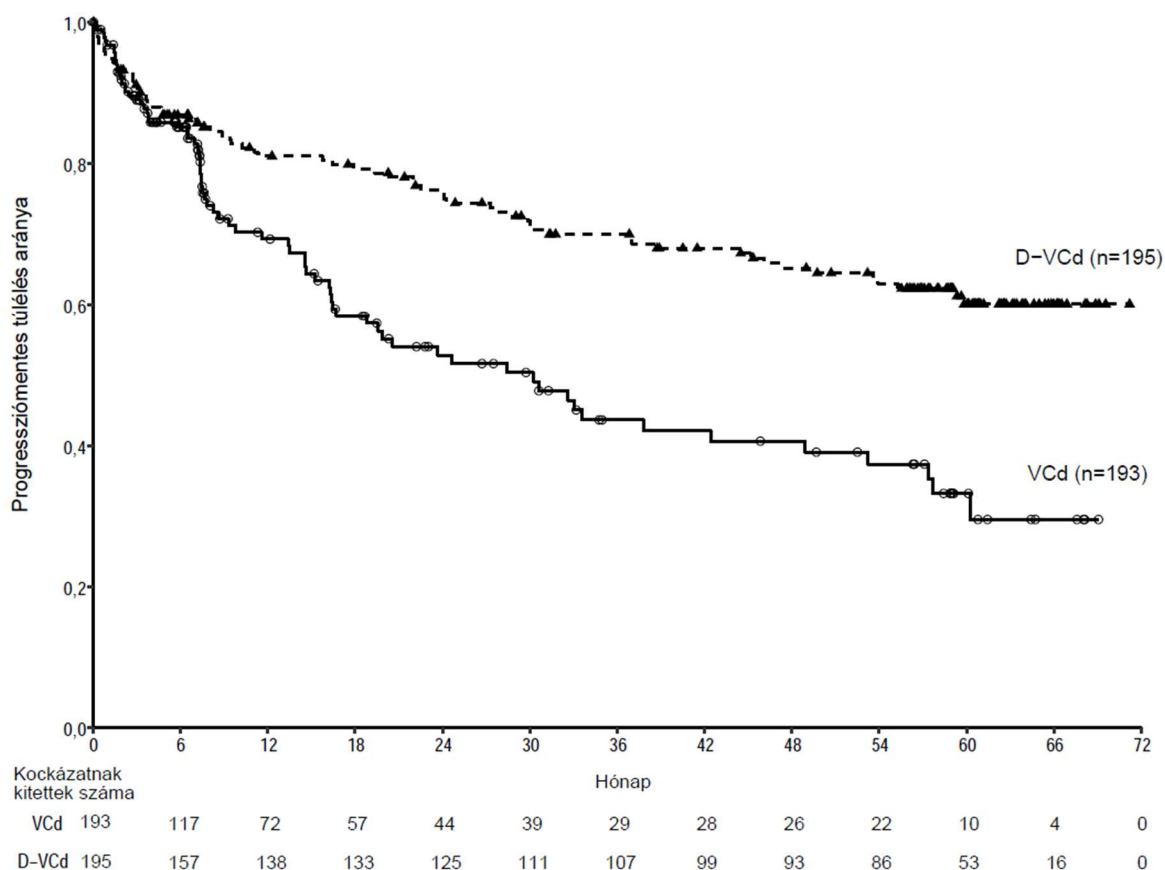
- ^a Minden eredmény a 11,4 hónapos medián követési időt követően végzett tervezett analízisből származik, és a beválasztás szerinti populáción alapul.
- ^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.
- ^c Meghatározása szerint a MOD-PFS a hematológiai progresszió, a major szervek (szív vagy vese) károsodása vagy a halál.
- ^d A nominális p-érték inverz valószínűségű, cenzúra súlyozott lograng-próbából származik.

A 11,4 hónapos medián követési időt tekintve, a reszpondereknél a HemCR-ig eltelt medián időtartam 60 nap volt (tartomány: 8–299 nap) a D-VCd-csoportban, és 85 nap volt (tartomány: 14–340 nap) a VCd-csoportban. A nagyon jó részleges vagy jobb terápiás válaszig eltelt medián időtartam 17 nap volt (tartomány: 5–336 nap) a D-VCd-csoportban, és 25 nap volt (tartomány: 8–171 nap) a VCd-csoportban. A HemCR medián időtartama egyik karon sem került elérésre.

A 61,4 hónapos medián követési időt követően az összesített HemCR-arány 59,5% volt (95%-os CI: 52,2; 66,4) a D-VCd-csoportban és 19,2% (95%-os CI: 13,9; 25,4) a VCd-csoportban (esélyhányados [D-VCd *versus* VCd] 6,03, 95%-os CI: 3,80; 9,58).

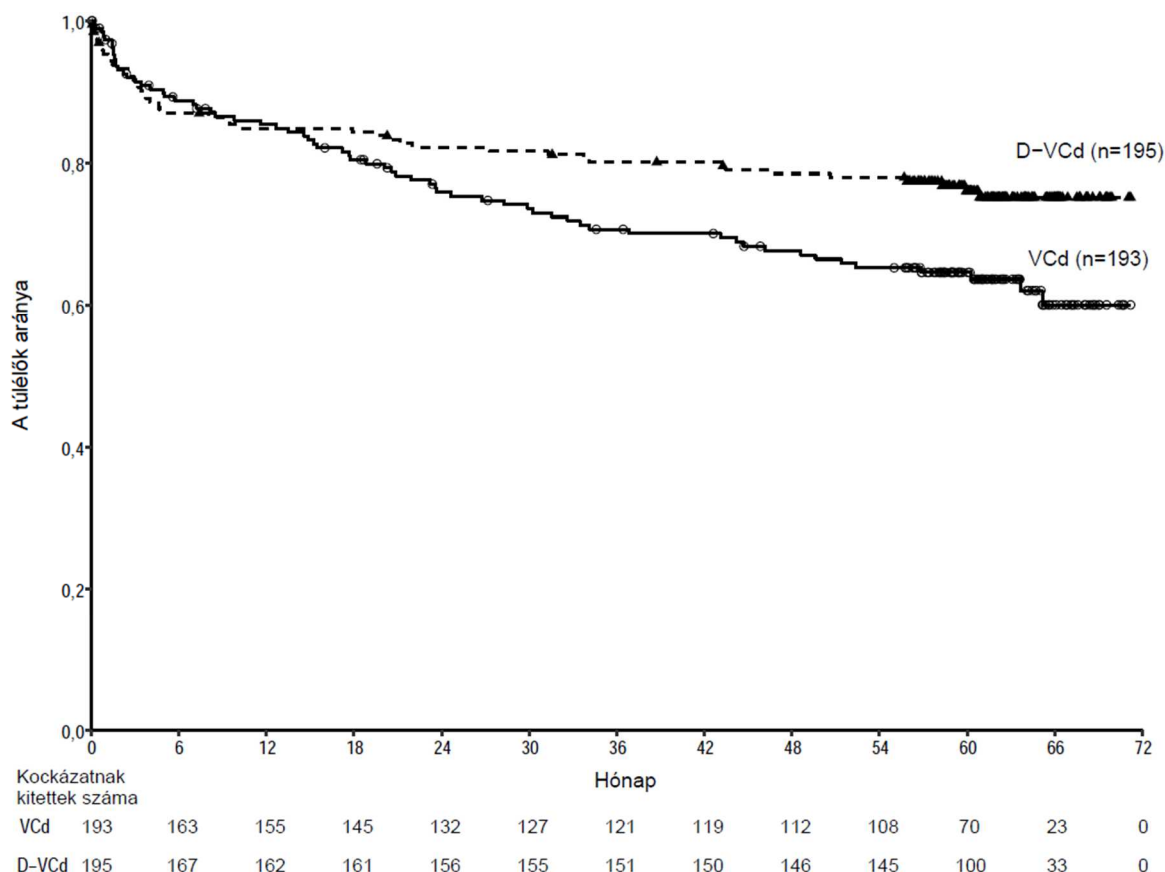
A 61,4 hónapos medián követési időt követően végzett MOD-PFS analízis a MOD-PFS tekintetében javulást mutatott a D-VCd-csoportban a VCd-csoportéhoz képest. A MOD-PFS-re vonatkozó relatív hazard (HR) 0,44 (95%-os CI: 0,31; 0,63), a p-érték pedig < 0,0001 volt. A D-VCd-csoportban nem érték el a MOD-PFS medián értékét, a VCd-csoportban ez az érték 30,2 hónap volt. A Kaplan–Meier-féle becslült 60 hónapos MOD-PFS-arány 60% volt (95%-os CI: 52; 67) a D-VCd-karon és 33% (95%-os CI: 23; 44) a VCd-karon.

5. ábra: A MOD-PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az AMY3001 vizsgálatban



A 61,4 hónapos medián követési időt követően 112 halálesetet figyeltek meg [n = 46 (23,6%) a D-VCd-csoportban vs. n = 66 (34,2%) a VCd-csoportban]. Egyik karon sem érték el a medián OS-értéket, mégis, az OS-re vonatkozó HR 0,62 (95%-os CI: 0,42; 0,90), a p-érték pedig 0,0121 volt. A 60 hónapos OS-arány 76% volt (95%-os CI: 69; 82) a D-VCd-karon és 65% (95%-os CI: 57; 71) a VCd-karon.

6. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az AMY3001 vizsgálatban



A daratumumab koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel szerzett klinikai tapasztalat (intravénás gyógyszerforma)

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex

Lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált kezelés olyan betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

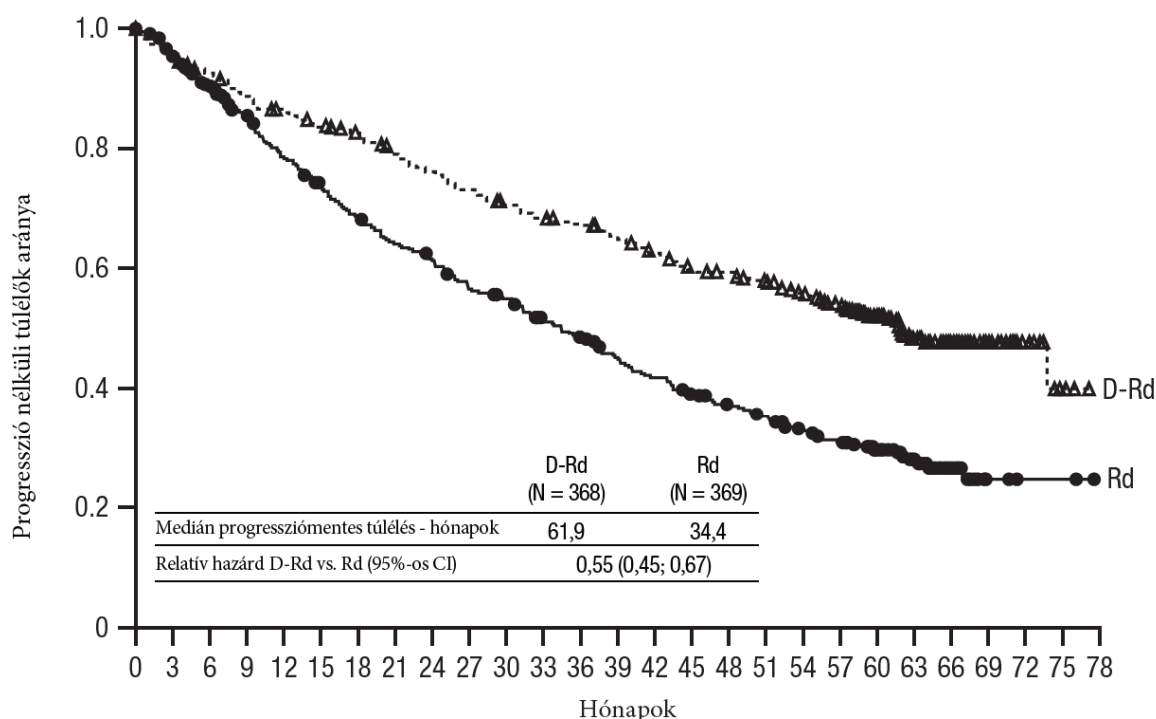
Az MMY3008 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, a lenalidomiddal és kis dózisú dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg intravénás daratumumab-kezelést (DRd) hasonlította össze a lenalidomid és kis dózisú dexametazon (Rd) kezeléssel, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél. A lenalidomidot (naponta egyszer 25 mg, *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1.-21. napjain) hetente 40 mg-os, kis dózisú orális vagy intravénás dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg-os dózisban a 75 évnél idősebbeknek vagy azoknak a betegeknél, akiknek a testtömegindexe [BMI] < 18,5). Az intravénás daratumumab infúzió napjain a dexametazon-dózist infúzió előtti gyógyszerként adták. A lenalidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírása szerint alkalmazták. A kezelést mindkét karon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 737 beteget randomizáltak. 368-et a DRd-karra, és 369-et az Rd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 73 év volt (tartomány: 45–90 év), és a betegek 44%-a ≥ 75 éves volt.

Többségük fehérbőrű (92%) volt, férfi (52%), 34%-uknál az Eastern Cooperative Oncology Group- (ECOG) teljesítménypontszám 0, 49,5%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 17%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám ≥ 2 volt. Huszonhét százalékuknak volt az International Staging System (ISS – nemzetközi stádium-meghatározási rendszer) szerinti I. stádiumú, 43%-uknak volt ISS II. stádiumú, és 29%-uknak volt ISS III. stádiumú betegsége. A hatásosságot az International Myeloma Working Group (IMWG) kritériumain alapuló progressziómentes túléléssel (PFS), valamint a teljes túléléssel (OS) értékelték.

Medián 28 hónapos követési idő mellett az MMY3008 vizsgálatban a PFS elsődleges analízise javulást mutatott a DRd-karon az Rd-karhoz képest. A medián PFS nem került elérésre a DRd-karon, és 31,9 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,56; 95%-os CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 44%-os csökkenését jelenti a DRd-vel kezelt betegeknek. A frissített PFS-analízis eredményei egy medián 64 hónapos követési idő után továbbra is javulást mutattak PFS tekintetében a DRd-kar betegeinél az Rd-kar betegeihez képest. A medián PFS 61,9 hónap volt a DRd-karon, és 34,4 hónap volt az Rd-karon (HR=0,55; 95%-os CI: 0,45; 0,67).

7. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3008 vizsgálatban

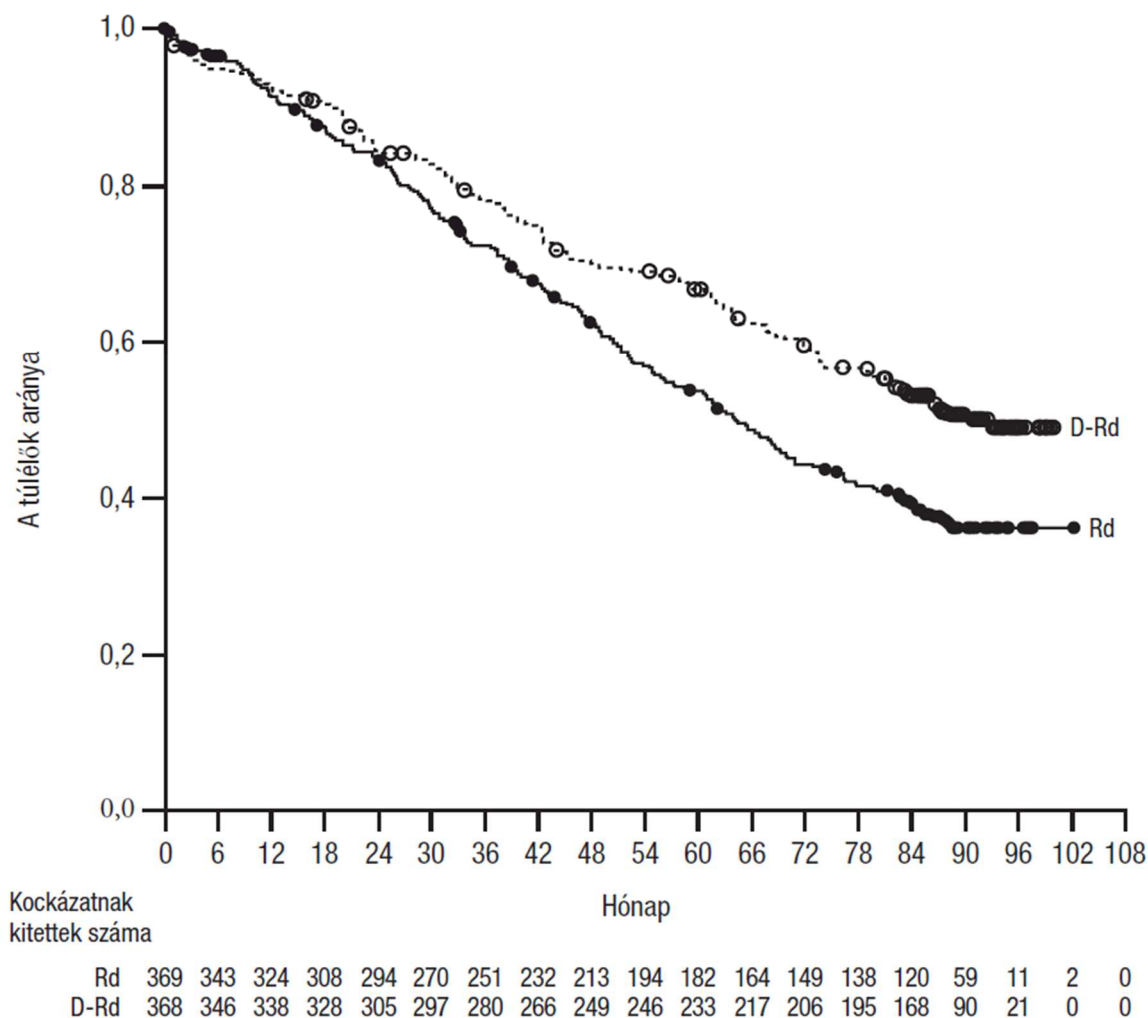


Veszélyeztetettek száma

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

Medián 56 hónapos követési idő mellett a DRd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott az Rd-karhoz képest (HR = 0,68; 95%-os CI: 0,53; 0,86; $p = 0,0013$). A frissített OS-analízis eredményei egy medián 89 hónapos utánkövetés után továbbra is javulást mutattak a teljes túlélésre a DRd-kar betegeinél az Rd-kar betegeihez viszonyítva. A medián OS 90,3 hónap volt a DRd-karon és 64,1 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,67; 95%-os CI: 0,55; 0,82).

8. ábra: Az OS Kaplan-Meier-féle görbéje az MMY3008 vizsgálatban



Az MMY3008 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 17. táblázat foglalja össze.

17. táblázat: Az MMY3008 vizsgálat további hatásossági eredményei ^a		
	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-érték ^b	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Teljes terápiás válasz (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Részleges terápiás válasz (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR vagy jobb (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-érték ^b	< 0,0001	
VGPR vagy jobb (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-érték ^b	< 0,0001	
MRD negativitási arány ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95%-os CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Esélyhányados, 95%-os CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-érték ^c	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametazon; Rd=lenalidomid-dexametazon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum.

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle kázi-négyzet-próbából származó p-érték.

^c 10^{-5} küszöbérték alapján.

^d A nem stratifikált táblázatokhoz az esélyhányados Mantel-Haenszel-féle becslését használták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DRd előnyét mutatja.

^e A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik.

A válaszreakciónál a válaszadásig eltelt medián időtartam 1,05 hónap volt (tartomány: 0,2–12,1 hónap) a DRd-csoportban, és 1,05 hónap volt (tartomány: 0,3–15,3 hónap) az Rd-csoportban. A válaszreakció medián időtartamát nem érték el a DRd-csoportban, és 34,7 hónap (95%-os CI: 30,8; nem becsülhető) volt az Rd-csoportban.

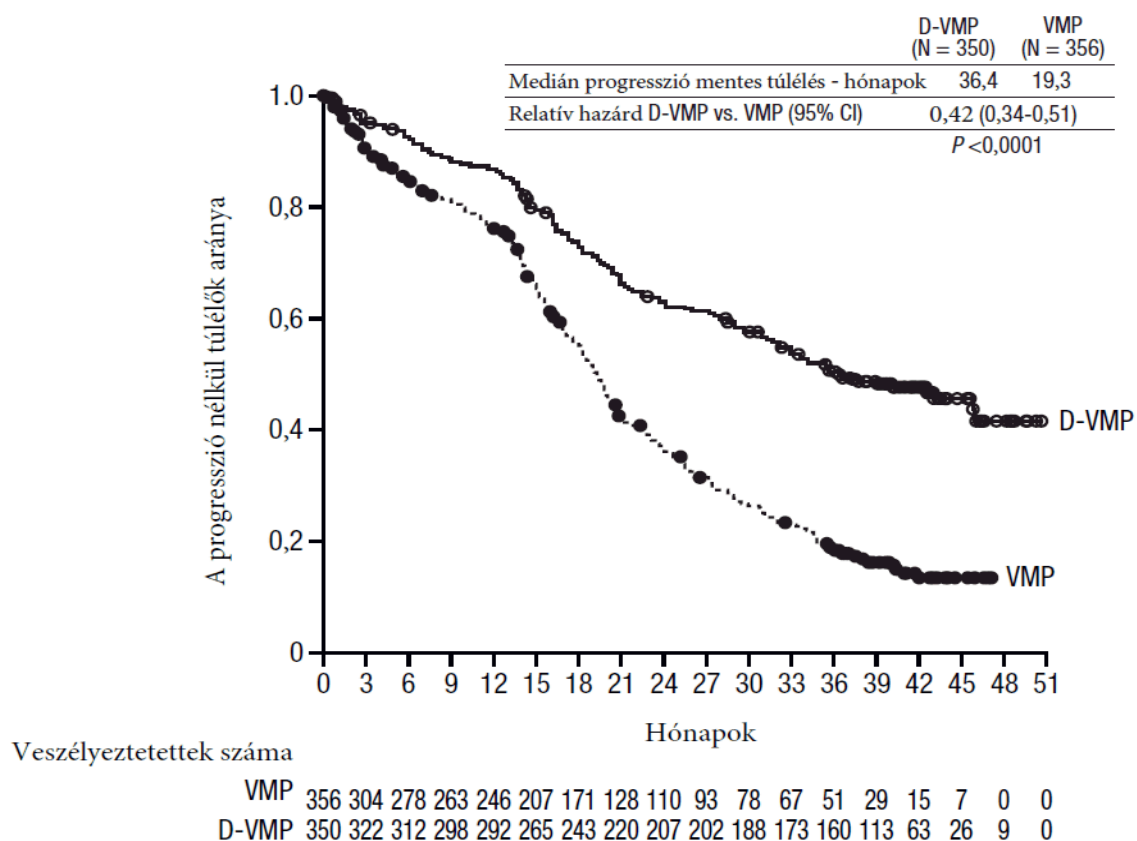
Bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal (VMP) kombinált kezelés olyan betegeknél, akik nem alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3007 vizsgálat egy olyan nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amely az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél hasonlította össze a bortezomibbal, melfalánnal és prednizonnal kombinált 16 mg/ttkg intravénás daratumumab-kezelést (D-VMP) a VMP-kezeléssel. A bortezomibot subcutan injekcióban adták 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, hetente kétszer, az első 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (1. ciklus, 8 dózis), melyet heti egyszeri alkalmazás követett nyolc további 6 hetes ciklus 1., 2., 4. és 5. hetében (2–9. ciklus, ciklusonként 4 dózis). A melfalánt 9 mg/m²-es és a prednizont 60 mg/m²-es dózisban, szájon át adták a kilenc, 6 hetes ciklus 1–4. napjain (1–9. ciklus). Az intravénás daratumumab-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 706 beteget randomizáltak: 350-et a D-VMP-karra, és 356-ot a VMP-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 71 év volt (tartomány: 40–93 év), és a betegek 30%-a legalább 75 éves volt. Többségük fehérbőrű (85%), nő (54%), 25%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 0, 50%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 25%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt. A betegeknél az IgG/IgA/könnyű lánc myeloma előfordulása 64%/22%/10% volt, 19%-uknál ISS I. stádiumú, 42%-uknál ISS II. stádiumú, 38%-uknál ISS III. stádiumú betegség volt, és 84%-uknál standard kockázatú citogenetikai tulajdonságok voltak. A hatásosságot az IMWG kritériumain alapuló progressziómentes túléléssel értékelték és a teljes túléléssel (OS).

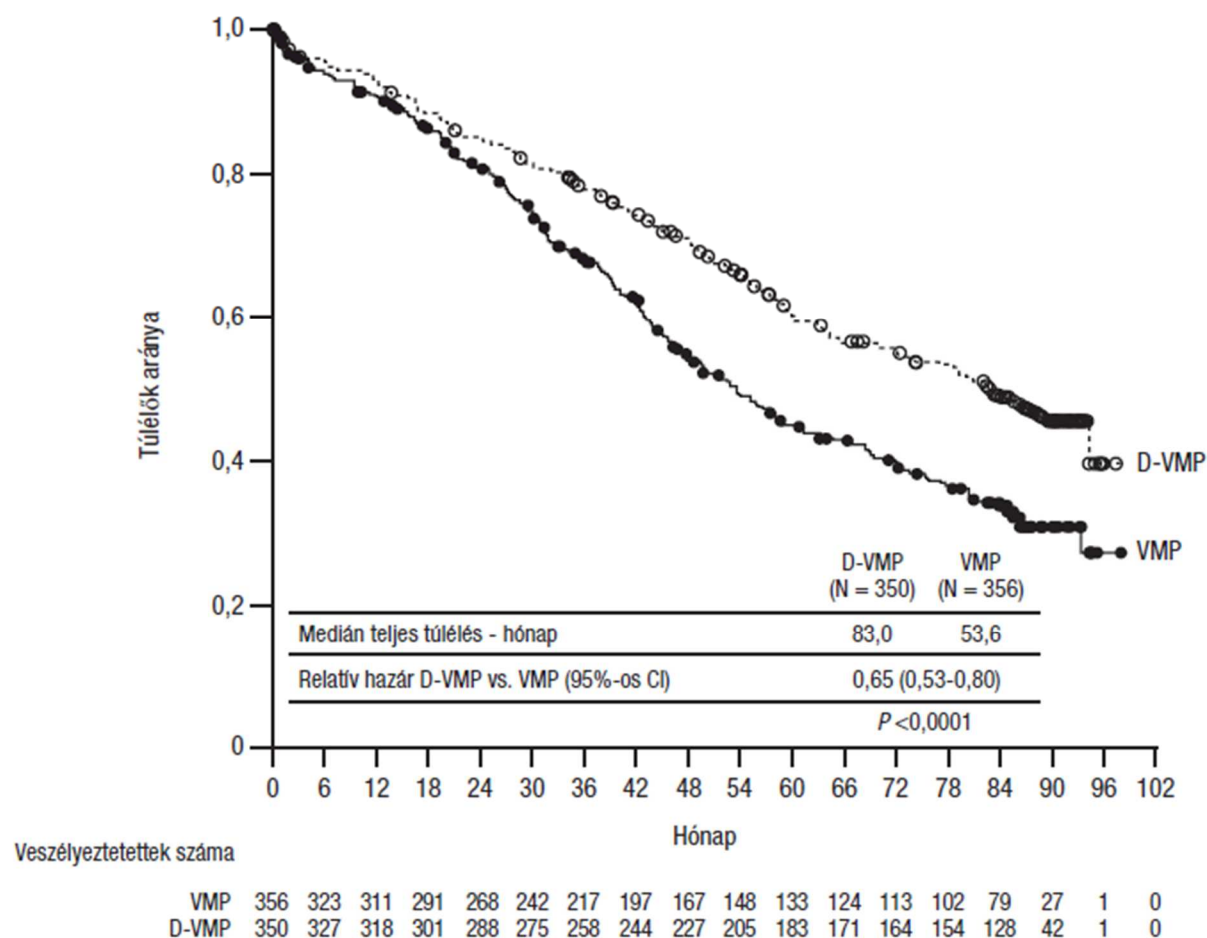
Tizenhat és fél hónapos (medián érték) követési időtartam mellett az MMY3007 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a D-VMP-karon a VMP-karhoz viszonyítva javulást mutatott. A medián progressziómentes túlélés nem került elérésre a D-VMP-karon, és 18,1 hónap volt a VMP-karon (HR = 0,5; 95%-os CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Negyven hónapos (medián érték) követés után megközelítőleg egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei a VMP-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a D-VMP-kar betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 36,4 hónap volt a D-VMP-karon, és 19,3 hónap volt a VMP-karon (HR = 0,42; 95%-os CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), ami a betegségprogresszió vagy a halál kockázatának 58%-os csökkenését jelenti a D-VMP-vel kezelt betegeknél.

9. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3007 vizsgálatban



Negyven hónapos medián követés után a D-VMP előnyösebb teljes túlélést mutatott a VMP-karral szemben (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,46; 0,80; $p < 0,0003$), ami a halálozás kockázatának 40%-os csökkenését jelenti a D-VMP-karon kezelt betegeknél. Nyolcvanhét hónapos medián követés után az OS 83 hónap (95%-os CI: 72,5; NE) volt a D-VMP-karon és 53,6 hónap (95%-os CI: 46,3; 60,9) a VMP-karon.

10. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3007 vizsgálatban



Az MMY3007 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 18. táblázat foglalja össze.

18. táblázat: Az MMY3007 vizsgálat további hatásossági eredményei ^a		
	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Teljes válaszadási arány (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	318 (90,9)	263 (73,9)
p-érték ^b	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Teljes terápiás válasz (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Részleges terápiás válasz (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativitási arány (95%-os CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Esélyhányados, 95%-os CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-érték ^e	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednizon; VMP=bortezomib-melfalán-prednizon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

^c 10^{-5} küszöbérték alapján.

^d A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a D-VMP előnyét mutatja.

^e A p-érték Fisher-féle egzakt próbából származik.

A reszpondereknél a válaszadásig eltelt medián időtartam 0,79 hónap volt (tartomány: 0,4–15,5) a D-VMP-csoportban, és 0,82 hónap volt (tartomány: 0,7–12,6 nap) a VMP-csoportban. A válaszreakció

medián időtartama nem került elérésre a D-VMP-csoportban, és 21,3 hónap (tartomány: 18,4; nem becsülhető) volt a VMP-csoportban.

Egy alcsoport-analízist végeztek a legalább 70 éves vagy a 65–69 éves olyan betegeknél, akiknél az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt, vagy 65 évesnél fiatalabb, jelentős kísérőbetegségben szenvedő betegeknél, vagy az olyan betegeknél, akiknél az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Ebben az alcsoportban a hatásossági eredmények konzisztensek voltak a teljes populációban észlelt eredménnyel. Ebben az alcsoportnak a D-VMP-csoportjában nem érték el a progressziómentes túlélés medián értékét, és 17,9 hónap volt a VMP-csoportban (HR = 0,56; 95%-os CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). A teljes válaszadási arány 90% volt a D-VMP-csoportban, és 74% volt a VMP-csoportban (VGPR-arány: 29% a D-VMP-csoportban, és 26% a VMP-csoportban; CR: 22% a D-VMP-csoportban, és 18% a VMP-csoportban; sCR-arány: 20% a D-VMP-csoportban, és 7% a VMP-csoportban). Ebben az alcsoportban a biztonságossági eredmények is konzisztensek voltak a teljes populációban észlelt eredménnyel. Ezen kívül a 2-es ECOG-teljesítménypontszámú betegek (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) alcsoportjának biztonságossági analízise is konzisztens volt a teljes populációban észleltekkkel.

Bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal (VTd) kombinált kezelés olyan betegeknél, akik alkalmasak az autológ őssejt-transzplantációra

Az MMY3006 egy két részből álló, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat. Az 1-es vizsgálat összehasonlította az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, autológ őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél a bortezomibbal, talidomiddal és dexametazonnal kombinált 16 mg/ttkg intravénás daratumumabbal végzett indukciós és konszolidációs kezelést (D-VTd) a bortezomib, talidomid és dexametazon-kezeléssel (VTd). A kezelés konszolidációs fázisa minimum 30 nappal az autológ őssejt-transzplantációt követően kezdődött, amikor a beteg állapota kellőképpen rendeződött, és az átültetett sejtek megtapadása teljes volt. A 2-es vizsgálatban a transzplantációt követő 100. napra legalább részleges terápiás választ (PR) mutató vizsgálati alanyok újra randomizálásra kerültek 1:1 arányban fenntartó daratumumab-kezelésre vagy csak megfigyelésre. A továbbiakban csak az 1-es vizsgálat eredményei következnek.

A bortezomibot subcutan injekcióban vagy intravénás injekcióban adták, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, két hétig hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. nap) a 28 napos (4 hetes), ismételt indukciós terápiás ciklusokban (1–4. ciklus), és két konszolidációs ciklusban (5. és 6. ciklus), a 4. ciklust követő, autológ őssejt-transzplantáció után. A talidomidot szájon át adták, napi 100 mg-os dózisban, a hat bortezomib-ciklus alatt. Dexametazont (*per os* vagy intravénás) adtak 40 mg-os dózisban az 1. és 2. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. és 23. napján, és 40 mg-os dózisban a 3–4. ciklus 1–2 napján, majd 20 mg-os dózisban a rákövetkező adagolási napokon (8., 9., 15., 16. nap). 20 mg dexametazont adtak az 5. és 6. ciklus 1., 2., 8., 9., 15., 16. napján. Az intravénás daratumumab-infúzió napjain a dexametazon-dózist intravénásan adták, infúzió előtti gyógyszerként. A bortezomib, a talidomid és a dexametazon dózismódosításait a gyártó alkalmazási előírásai szerint alkalmazták.

Összesen 1085 beteget randomizáltak. 543-et a D-VTd-karra, és 542-et a VTd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a két terápiás csoport esetén hasonlóak voltak. A medián életkor 58 év volt (tartomány: 22–65 év). Minden beteg legfeljebb 65 éves volt. 43% volt a ≥ 60–65 éves korcsoportban, 41% volt a ≥ 50–60 éves korcsoportban, és 16% volt 50 évesnél fiatalabb. Többségük férfi volt (59%), 48%-uknál az *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) teljesítménypontszám 0, 42%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 1, és 10%-uknál az ECOG-teljesítménypontszám 2 volt. Negyven százalékuknak volt az *International Staging System* (ISS – nemzetközi stádium-meghatározási rendszer) szerinti I. stádiumú, 45%-uknak volt ISS II. stádiumú, és 15%-uknak volt ISS III. stádiumú betegsége.

A hatásosságot a transzplantációt követő 100. napon vett szigorú teljes terápiás válasz (sCR) aránya és a PFS alapján értékelték.

19. táblázat: Az MMY3006 vizsgálat hatásossági eredményei^a			
	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-érték^b
Válaszreakció felmérés a transzplantációt követő 100. napon			
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR vagy jobb (sCR + CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Nagyon jó részleges terápiás válasz vagy jobb (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
MRD negativitás ^{c, d} n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95%-os CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Esélyhányados, 95%-os CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD negativitás CR vagy jobb ^c -bal kombinációban n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95%-os CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Esélyhányados, 95%-os CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametazon; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazon;

MRD = minimális reziduális betegség; CI = konfidenciaintervallum

^a A beválasztás szerinti populáció alapján.

^b Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

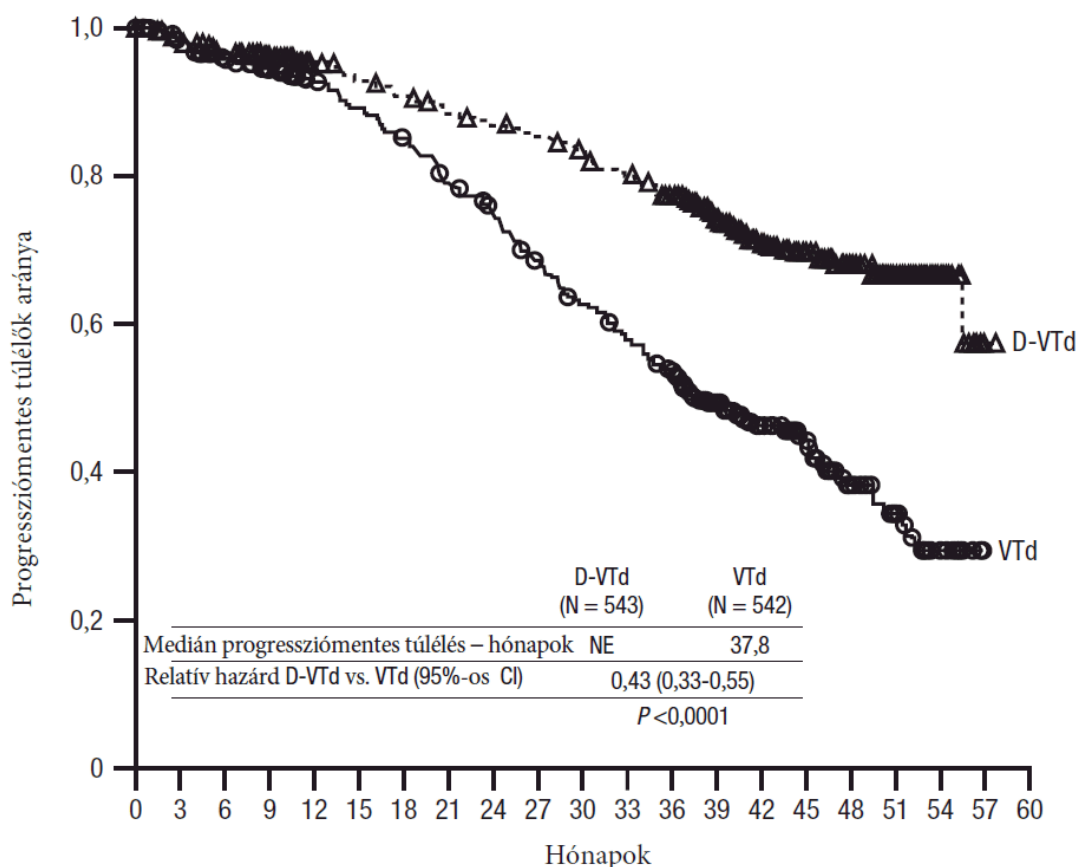
^c 10⁻⁵ küszöbérték alapján.

^d IMWG szerinti remissziótól függetlenül.

^e A stratifikált táblázatokhoz az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését használták.

Medián 18,8 hónapos utánkövetésnél a második randomizáció időpontjában a PFS elsődleges analízise HR = 0,50; 95%-os CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005 értékeket mutatott az olyan betegek cenzorálásával, akiket a második randomizációnál a fenntartó daratumumab-csoportba randomizáltak. A 44,5 hónapos medián utánkövetés eredményeivel frissített PFS-analízis a második randomizáció időpontjában HR=0,43; 95%-os CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001 értékeket mutatott az olyan betegek cenzorálásával, akiket a második randomizációnál a fenntartó daratumumab-csoportba randomizáltak. A medián PFS nem került elérésre a D-VTd-kar esetében és 37,8 hónap volt a VTd-karon.

11. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3006 vizsgálatban



Veszélyeztetettek száma

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

Relabáló/refrakter myeloma multiplex

Monoterápia:

Az intravénás daratumumab-monoterápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát olyan, relabáló és refrakter myeloma multiplex kezelésére javallott felnőtt betegeknél mutatták ki két, nyílt elrendezésű vizsgálatban, akiknek a korábbi kezelése tartalmazott egy proteaszóma-inhibítort és egy immunmodulátor szert, és akik az utolsó kezelés alatt a betegség progresszióját mutatták.

Az MMY2002 vizsgálatban 106, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteg kapott 16 mg/ttkg intravénás daratumumabot a betegség progressziójáig. A betegek medián életkora 63,5 év volt (tartomány: 31-84 év), a betegek 11%-ának életkora ≥ 75 év volt, 49%-uk volt férfi, és 79%-uk volt fehérbőrű. A betegek korábban 5 kezelési vonalat kaptak (medián érték). A betegek 80%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt. A korábbi kezelések közé tartozott a bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) és karfilzomib (50%). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 97%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra, 95% volt refrakter mind egy proteaszóma-inhibitorra (PI), mind egy immunmodulátor gyógyszerre (IMiD), 77% volt refrakter az alkiláló szerekre, 63% volt refrakter a pomalidomidra, és a betegek 48%-a volt refrakter a karfilzomibra.

Az alábbi, 20. táblázatban bemutatott, előre tervezett időközi analízis hatásossági eredményei a független felülvizsgáló bizottság (*Independent Review Committee – IRC*) értékelésén alapulnak.

20. táblázat: Az MMY2002 vizsgálat IRC által értékelt hatásossági eredményei	
Hatásossági végpont	16 mg/ttkg intravénás daratumumab n = 106
Teljes terápiásválasz-arány ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95%-os CI (%)	(20,8; 38,9)
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Teljes terápiás válasz (CR) [n]	0
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Részleges terápiás válasz (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Kedvező klinikai hatás arány (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	7,4 (5,5; NB)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (tartomány)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Elsődleges hatásossági végpont (az International Myeloma Working Group kritériumai)
CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető; MR=minimális válaszreakció

Az MMY2002 vizsgálatban a teljes terápiásválasz-arány (ORR) a korábbi, myeloma-ellenes kezelés típusára való tekintet nélkül hasonló volt.

A túlélési eredmény 14,7 hónapos medián időtartamú követés után történő aktualizálásakor a medián teljes túlélés 17,5 hónap volt (95%-os CI: 13,7; nem becsülhető).

A GEN501 vizsgálatban 42, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő beteg kapott 16 mg/ttkg intravénás daratumumabot a betegség progressziójáig. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 44–76 év), 64%-uk volt férfi, és 76%-uk volt fehérbőrű. A vizsgálatban részt vevő betegek korábban 4 kezelési vonalat kaptak (medián érték). A betegek 74%-a kapott korábban autológ őssejt-transzplantációt. A korábbi kezelések közé tartozott a bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) és karfilzomib (19%). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 76%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra, 64% volt refrakter mind egy proteaszóma-inhibitorra, mind egy immunmodulátor gyógyszerre, 60% volt refrakter az alkiláló szerekre, 36% volt refrakter a pomalidomidra, és a betegek 17%-a volt refrakter a karfilzomibra.

Az előre tervezett időközi analízis azt mutatta, hogy a 16 mg/ttkg-os daratumumab-kezelés 36%-os teljes válaszadási arányt, 5%-os teljes terápiás választ és 5%-os nagyon jó részleges terápiás választ eredményezett. A válaszadásig eltelt medián időtartam 1 hónap volt (tartomány: 0,5–3,2). A válaszreakció medián időtartama nem került elérésre (95%-os CI: 5,6 hónap; nem becsülhető).

A túlélési eredmény 15,2 hónapos medián időtartamú követés után történő aktualizálásakor a medián teljes túlélés nem került elérésre (95%-os CI: 19,9 hónap; nem becsülhető), és a betegek 74%-a még mindig élt.

Lenalidomiddal kombinált kezelés

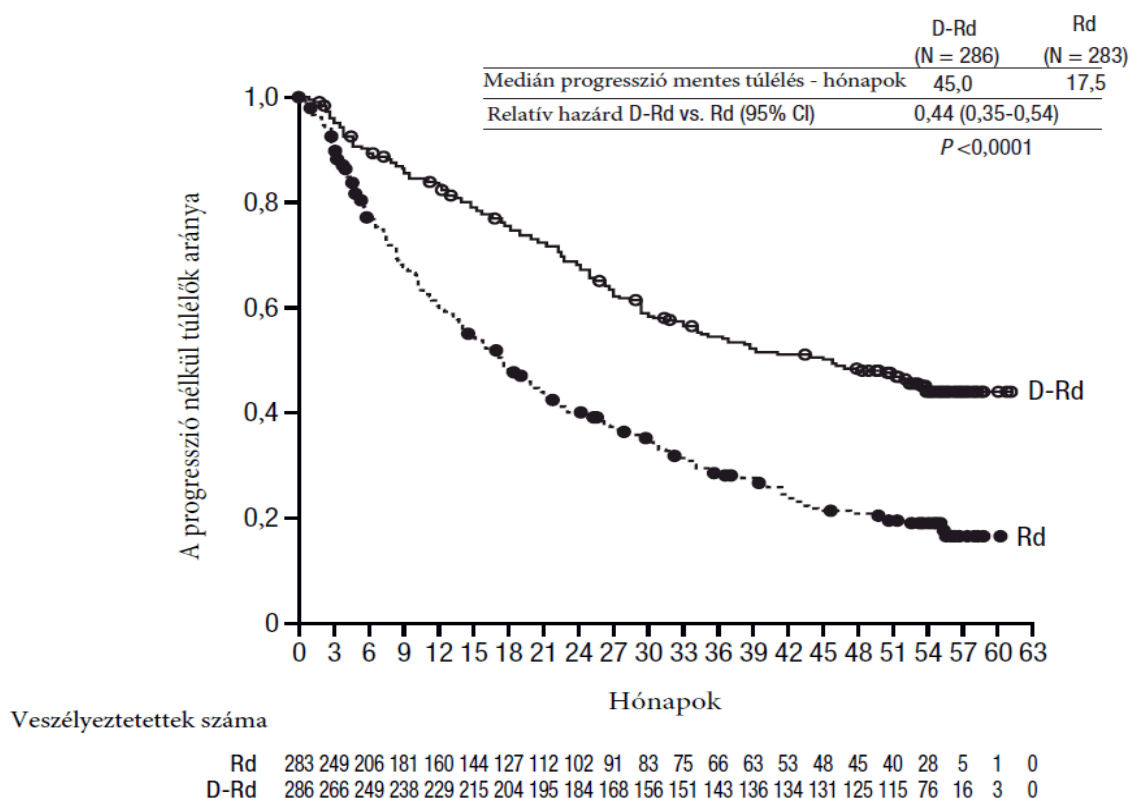
Az MMY3003 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, a lenalidomiddal és kis dózisú dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg intravénás daratumumab-kezelést (DRd) hasonlította össze a lenalidomid és kis dózisú dexametazon (Rd) kezeléssel, olyan relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak. A lenalidomidot (naponta egyszer 25 mg, *per os*, a 28 naponként [4 hetenként] ismételt ciklusok 1–21. napjain) hetente 40 mg-os, kis dózisú dexametazonnal együtt adták (vagy csökkentett, hetente 20 mg-os dózisban a 75 évnél idősebbeknek vagy azoknak a betegeknél, akiknek a testtömegindexe < 18,5). Az intravénás daratumumab infúziós napokon 20 mg-os dexametazon dózist adtak infúzió előtti gyógyszerként, és a fennmaradó részt az infúziót követő nap adták. A kezelést mindkét karon a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 569 beteget randomizáltak, 286-ot a DRd-karra, és 283-at az Rd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai hasonlóak voltak az intravénás daratumumab- és a kontroll kar esetén. A betegek medián életkora 65 év volt (tartomány: 34–89 év),

és 11%-uk volt ≥ 75 éves. A betegek többsége (86%) kapott korábban egy proteaszóma-inhibítort (PI), a betegek 55%-a kapott korábban egy immunmodulátor gyógyszert (ImiD), beleértve a betegek 18%-át, akik korábban lenalidomidot kaptak, és a betegek 44%-a kapott korábban PI-t és IMiD-et is. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 27%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra. A betegek 18%-a volt refrakter csak a PI-ra, és 21%-a volt refrakter a bortezomibra. A lenalidomidra refrakter betegeket kizárták a vizsgálatból.

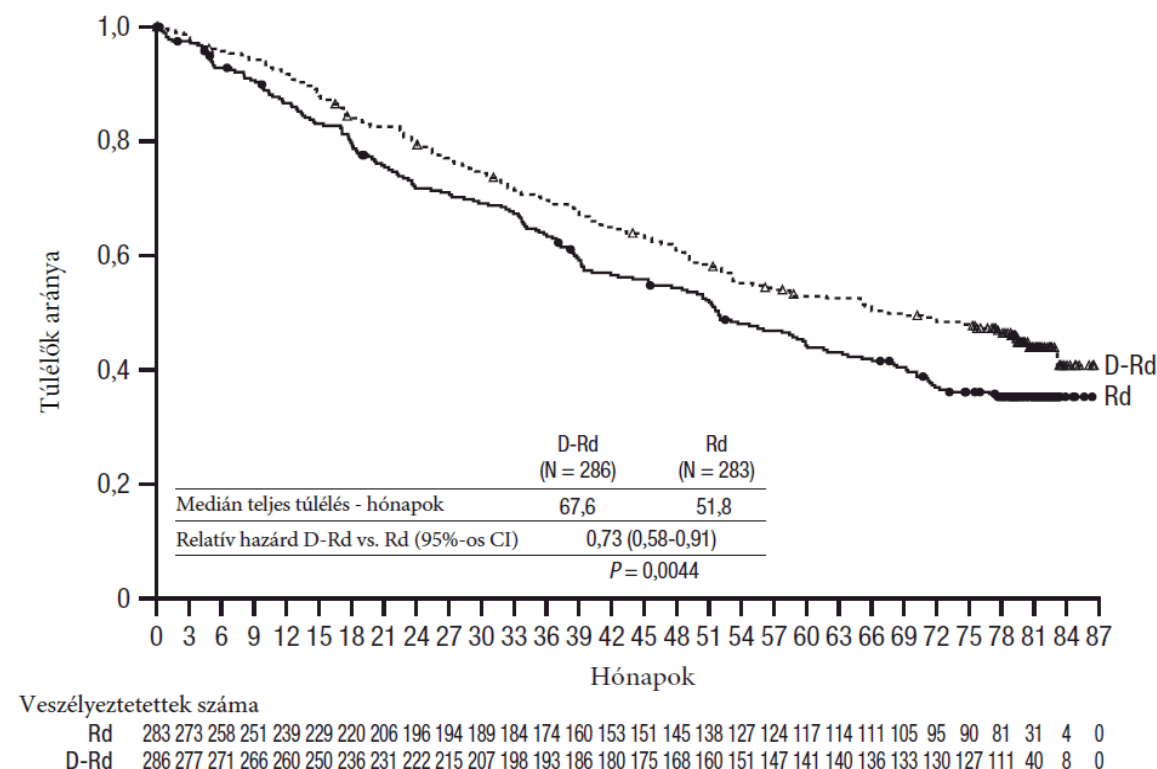
Tizenhárom és fél hónapos (medián érték) követés mellett az MMY3003 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a DRd-karon javulást igazolt, az Rd-karral szemben, a DRd-kar nem érte el a PFS mediánt, és 18,4 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,37; 95%-os CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Ötvenöt hónapos (medián érték) követés után egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei az Rd-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a DRd-kar betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 45,0 hónap volt a DRd-karon, és 17,5 hónap volt az Rd-karon (HR = 0,44; 95%-os CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 56%-os csökkenését jelenti a DRd-vel kezelt betegeknél (lásd 12. ábra).

12. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3003 vizsgálatban



80 hónapos medián követés után a DRd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott az Rd-karral szemben (HR = 0,73; 95%-os CI: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). A medián teljes túlélés 67,6 hónap volt a DRd-karon és 51,8 hónap az Rd-karon.

13. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3003 vizsgálatban



Az MMY3003 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 21. táblázat foglalja össze.

21. táblázat: Az MMY3003 vizsgálat további hatásossági eredményei		
A válaszadás szempontjából értékelhető beteg száma	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-érték ^a	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Teljes terápiás válasz (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Részleges terápiás válasz (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (95%-os CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	NB (NB; NB)	17,4 (17,4; NB)
MRD negatív arány (95%-os CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Esélyhányados, 95%-os CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-érték ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametazon; Rd=lenalidomid-dexametazon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető.

^a Cochran–Mantel-Haenszel-féle kázi-négyzet-próbából származó p-érték.

^b Beválasztás szerinti populáción alapul, és 10^{-5} küszöbérték.

^c Az általános esélyhányados Mantel-Haenszel féle becslését alkalmazták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DRd előnyét mutatja.

^d Fisher-féle egzakt próbából származó p-érték.

Bortezomibbal kombinált kezelés

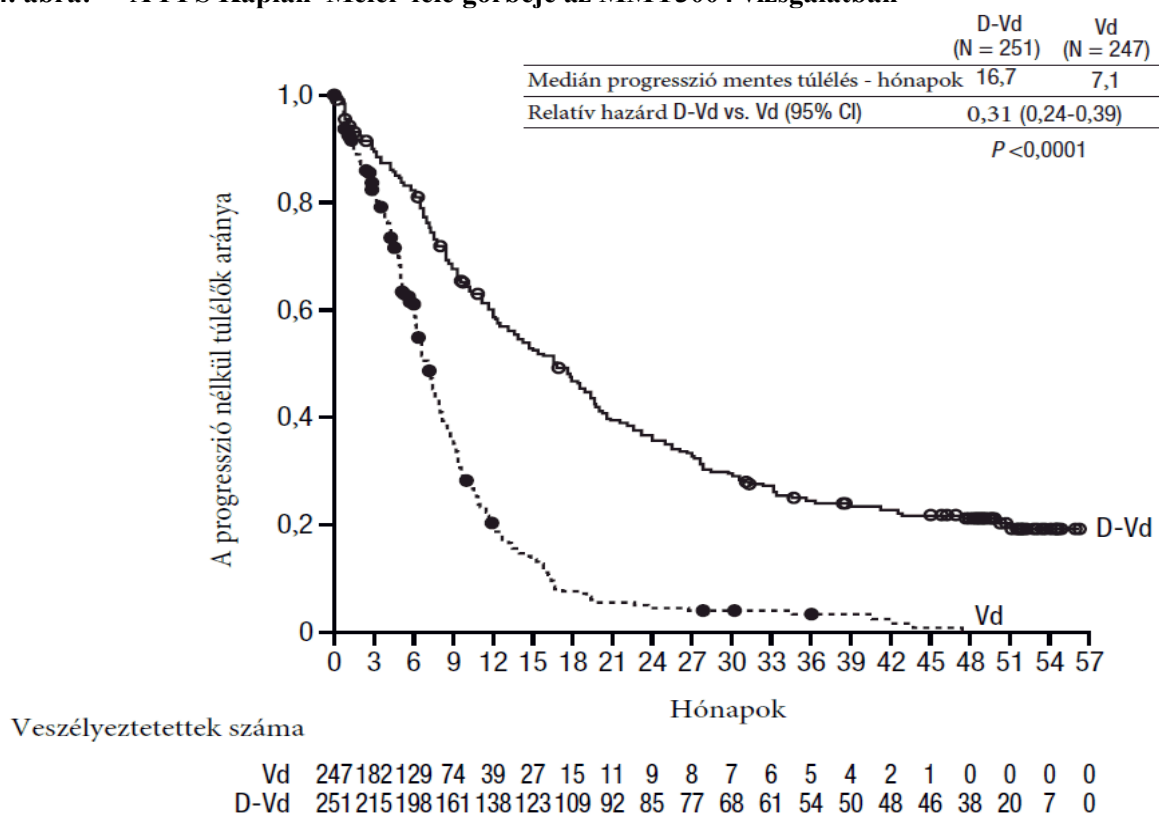
Az MMY3004 vizsgálat, ami egy nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrolllos, III. fázisú vizsgálat volt, a bortezomibbal és dexametazonnal kombinált, 16 mg/ttkg intravénás daratumumab-kezelést (DVd) hasonlította össze a bortezomib és dexametazon (Vd) kezeléssel, olyan relabáló vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akik korábban legalább egy kezelést kaptak. A bortezomibot subcutan injekcióban vagy intravénás injekcióban adták, 1,3 mg/m² testfelszín dózisban, két hétig hetente kétszer (1., 4., 8. és 11. nap) a 21 napos (3 hetes), ismételt terápiás ciklusokban,

összesen 8 cikluson keresztül. A dexametazont szájon át adták a 8 bortezomib-ciklus mindegyikének 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, 20 mg-os dózisban (80 mg/hét a háromhetes bortezomib-ciklus két hete alatt), vagy csökkentett, 20 mg/hét dózisban a 75 évnél idősebb betegeknek, ha a BMI < 18,5, rosszul beállított diabetes mellitus vagy a szteroid terápiával szembeni, korábbi intolerancia esetén. Az intravénás daratumumab-infúzió napjain 20 mg-os dexametazon-dózist adtak infúzió előtti gyógyszerként. Az intravénás daratumumab-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták.

Összesen 498 beteget randomizáltak, 251-et a DVd-karra, és 247-et a Vd-karra. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai hasonlóak voltak az intravénás daratumumab- és a kontroll-kar esetén. A betegek medián életkora 64 év volt (tartomány: 30–88 év), és 12%-uk volt ≥ 75 éves. A betegek 69%-a kapott korábban PI-t (66% kapott bortezomibot), és a betegek 76%-a kapott egy immunmodulátor gyógyszert (42% kapott lenalidomidot). A vizsgálat megkezdésekor a betegek 32%-a volt refrakter az utolsó kezelési vonalra. A betegek 33%-a volt refrakter csak az immunmodulátor gyógyszerre, és 28%-a volt refrakter a lenalidomidra. A bortezomibra refrakter betegeket kizárták a vizsgálatból.

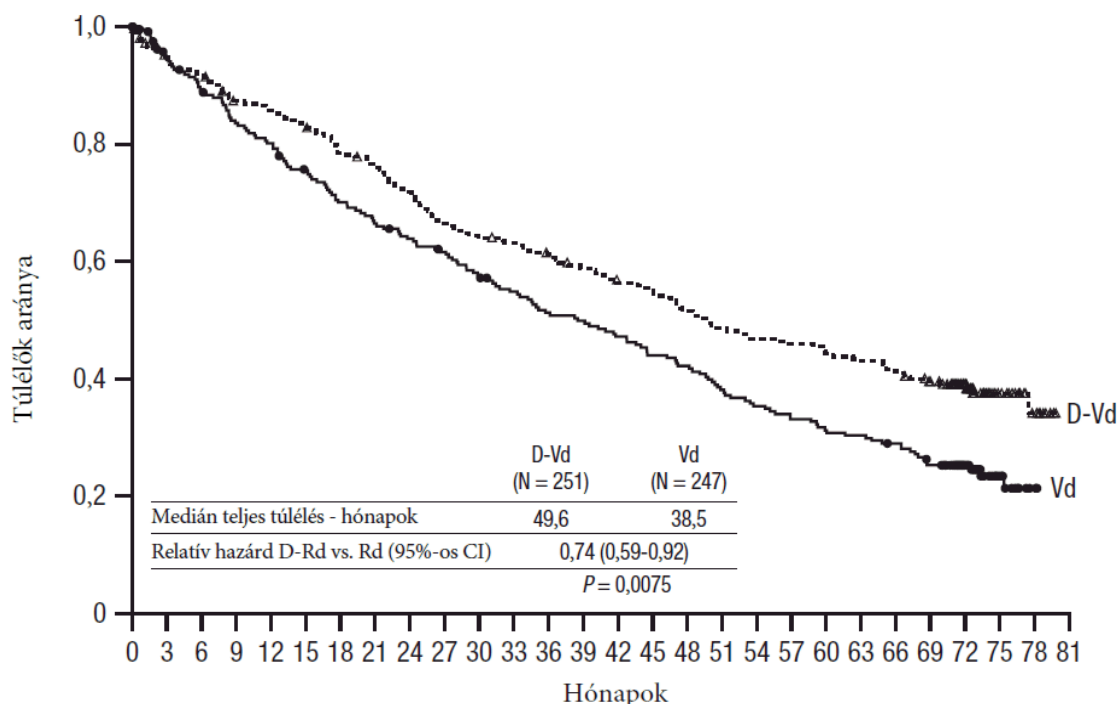
Hét egész négy tized hónapos (medián érték) követés mellett az MMY3004 vizsgálatban a progressziómentes túlélés elsődleges analízise a DVd-karon javulást igazolt, a Vd-karral szemben, a DVd-kar nem érte el a PFS mediánt, és 7,2 hónap volt az Vd-karon (HR [95%-os CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-érték < 0,0001). Ötven hónapos (medián érték) követés után egy frissített progressziómentes túlélés analízis eredményei a Vd-kar betegeihez képest továbbra is a progressziómentes túlélés javulását mutatták a DVd-kar betegeinél. A medián progressziómentes túlélés 16,7 hónap volt a DVd-karon, és 7,1 hónap volt a Vd-karon (HR [95%-os CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-érték < 0,0001), ami a betegségprogresszió vagy a halálozás kockázatának 69%-os csökkenését jelenti a DVd-vel kezelt betegeknél a Vd-vel szemben (lásd 14. ábra).

14. ábra: A PFS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3004 vizsgálatban



73 hónapos medián követés után a DVd-kar előnyösebb teljes túlélést mutatott a Vd-karral szemben (HR = 0,74; 95%-os CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). A medián teljes túlélés 49,6 hónap volt a DVd-karon és 38,5 hónap a Vd-karon.

15. ábra: Az OS Kaplan–Meier-féle görbéje az MMY3004 vizsgálatban



Veszélyeztetettek száma

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

Az MMY3004 vizsgálat további hatásossági eredményeit az alábbi, 22. táblázat foglalja össze.

22. táblázat: Az MMY3004 vizsgálat további hatásossági eredményei		
A válaszadás szempontjából értékelhető beteg száma	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Teljes terápiás válasz (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-érték ^a	< 0,0001	
Szigorú teljes terápiás válasz (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Teljes terápiás válasz (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Nagyon jó részleges terápiás válasz (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Részleges terápiás válasz (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
A válaszreakcióig eltelt medián időtartam [hónap (tartomány)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
A válaszreakció medián időtartama [hónap (95%-os CI)]	NB (11,5; NB)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD negatív arány (95%-os CI) ^b (%)	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Esélyhányados, 95%-os CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-érték ^d	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametazon; Vd=bortezomib-dexametazon; MRD=minimális reziduális betegség; CI=konfidenciaintervallum; NB=nem becsülhető.

^a Cochran–Mantel–Haenszel-féle khi-négyzet-próbából származó p-érték.

^b Beválasztás szerinti populáción alapul, és 10^{-5} küszöbérték.

^c Az általános esélyhányados Mantel–Haenszel-féle becslését alkalmazták. Az 1-nél nagyobb esélyhányados a DVd előnyét mutatja.

^d Fisher-féle egzakt próbából származó p-érték.

A szív elektrofiziológiája

Mivel a daratumumab egy nagyméretű fehérje, a közvetlen ioncsatorna-interakciónak kicsi a valószínűsége. A daratumumab QTc-távolságra gyakorolt hatását egy nyílt elrendezésű, relabáló és refrakter myeloma multiplexben szenvedő, 83 beteggel végzett vizsgálatban értékelték (GEN501

vizsgálat), daratumumab-infúziók után (4–24 mg/ttkg). A lineáris, kevert farmakokinetikai-farmakodinámiai analízisek azt mutatták, hogy a daratumumab $C_{\max}$ mellett nem növekedett nagymértékben az átlagos QTcF-távolság (azaz nagyobb, mint 20 ms).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a DARZALEX vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplexben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy monoterápiás vizsgálatban a myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a daratumumab-expozíció a javasolt 1800 mg DARZALEX subcutan gyógyszerforma alkalmazása után (8 hétig hetente, 16 hétig kéthetente, azt követően havonta), az azonos adagolási rendben adott, 16 mg/ttkg-os intravénás daratumumabhoz képest non-inferioritást mutatott a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) elsődleges összetett végpont esetén, miközben $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ volt az átlag $\pm$ SD, az $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ -hez képest az intravénás daratumumab esetén, ahol a geometriai átlagarány 107,93% volt (90%-os CI: 95,74–121,67).

Az AMY3001 kombinációs vizsgálatban, az AL amyloidosisban szenvedő betegeknél a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) hasonló volt, mint myeloma multiplexben, és az átlag $\pm$ SD $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$ volt a javasolt, 1800 mg DARZALEX subcutan gyógyszerforma adása után (8 hétig hetente, 16 hétig kéthetente, azt követően havonta).

A javasolt 1800 mg-os dózis subcutan DARZALEX oldatos injekció után, az első dózistól az utolsó heti dóziséig (8. dózis) a csúcskoncentráció ($C_{\max}$) a 4,8-szeresére növekedett, míg a teljes expozíció ($\text{AUC}_{0-7 \text{ days}}$) 5,4-szeresére növekedett. A subcutan DARZALEX oldatos injekció mellett a legmagasabb mélyponti koncentrációkat típusosan a hetenkénti adagolási rezsimek végén figyelték meg, mind a monoterápia, mind a kombinált kezelés esetén.

A myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a 6 hetenkénti dózis utáni szimulált mélyponti koncentráció a subcutan DARZALEX oldatos injekcióval végzett kombinált kezelés esetén hasonló volt az 1800 mg subcutan DARZALEX oldatos injekcióval végzett monoterápia esetén észlelthez.

Az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, autológ őssejt-transzplantációra alkalmas betegeknél a daratumumab-expozíció a bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált vizsgálatban (MMY3014 vizsgálat) hasonló volt a monoterápia mellett észlelthez: a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) átlag $\pm$ SD $526 \pm 209 \mu\text{g/ml}$ volt a DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldat 1800 mg-os javasolt dózisének (8 héten át hetente, 16 héten át kéthetente, majd ezt követően havonta történő) alkalmazása után.

Az olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, akiknél kezdeti kezelésként nem terveztek autológ őssejt-transzplantációt, vagy akik nem voltak alkalmasak autológ őssejt-transzplantációra, a daratumumab-expozíció a bortezomibbal, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált vizsgálatban (MMY3019) hasonló volt a monoterápia mellett és a hasonló adagolási rendben adott, egyéb kombinált kezelések esetében észlelthez: a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) átlag $\pm$ SD $407 \pm 183 \mu\text{g/ml}$ volt a DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldat 1800 mg-os javasolt dózisének (6 héten át hetente, 18 héten át háromhetente, majd ezt követően havonta történő) alkalmazása után.

A myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a daratumumab-expozíció a pomalidomiddal és dexametazonnal kombinált vizsgálatban (MMY3013 vizsgálat) hasonló volt a monoterápia mellett észlelthez: a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) átlag $\pm$ SD $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ volt a DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldat 1800 mg-os javasolt dózisének (8 héten át hetente, 16 héten át kéthetente, majd ezt követően havonta történő) alkalmazása után.

Parázsló myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, akiknél magas a myeloma multiplex kialakulásának kockázata, a daratumumab-expozíció egy monoterápiás vizsgálatában (SMM3001 vizsgálat) hasonló volt a myeloma multiplex monoterápiájában észlelthez: a maximális C_{trough} (3. ciklus, 1. nap, adagolás előtt) átlag $\pm$ SD 654 ± 243 $\mu\text{g/ml}$ volt a DARZALEX subcutan injekciós oldat 1800 mg-os javasolt dózisának (8 héten át hetente, 16 héten át kéthetente, majd ezt követően havonta történő) alkalmazása után.

Felszívódás és eloszlás

A javasolt 1800 mg-os dózis mellett a myeloma multiplexben szenvedő betegeknek a subcutan DARZALEX oldatos injekció abszolút biohasznosulása 69%, az abszorpció $0,012 \text{ óra}^{-1}$, és a csúskoncentráció a 70–72 órában jelenik meg (t_{max}). A javasolt 1800 mg-os dózis mellett az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek az abszolút biohasznosulást nem becsülték meg, a $0,77 \text{ nap}^{-1}$ (8,31% CV) felszívódási ráta konstans volt, és a csúskoncentráció a 3. napon jelent meg.

A modell által prognosztizált, átlagosan becsült eloszlási térfogat a centrális kompartment esetén 5,25 l (36,9% CV), és a perifériás kompartment (V_2) esetén 3,78 l volt, a daratumumab-monoterápia mellett, és az eloszlási térfogat lemodellezett átlagos becslése a V_1 esetén 4,36 l (28,0% CV), és a V_2 esetén 2,80 l volt, amikor a daratumumabot pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban adták a myeloma multiplexben szenvedő betegeknek. Az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek a modell alapján becsült látszólagos eloszlási térfogat a subcutan alkalmazás után 10,8 l (3,1% CV). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a daratumumab elsősorban az érrendszerre lokalizálódik, és az extravascularis szövetekben történő eloszlása korlátozott.

Metabolizmus és elimináció

A daratumumab egyaránt mutat koncentráció- és időfüggő farmakokinetikai tulajdonságokat mutat, párhuzamos lineáris és nem lineáris (telíthető) eliminációval, ami célpont-mediált clearance-re jellemző. A daratumumab populációs farmakokinetikai modell által becsült átlagos clearance-e 4,96 ml/óra (58,7% CV) a daratumumab-monoterápia mellett, és 4,32 ml/h (43,5% CV), amikor a daratumumabot pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban adták a myeloma multiplexben szenvedő betegeknek. Az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek a látszólagos clearance a subcutan alkalmazás után 210 ml/nap (4,1% CV). A lineáris eliminációval járó felezési idő modell-alapú geometriai átlaga 20,4 nap (22,4% CV) a daratumumab-monoterápia mellett, és 19,7 nap (15,3% CV), amikor a daratumumabot pomalidomiddal és dexametazonnal kombinációban adták a myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, és 27,5 nap (74,0% CV) az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek. A monoterápiás és kombinációs kezelési rendek esetén a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg az 5. hónapban került elérésre, a javasolt dózissal és adagolási rend szerint végzett, 4 hetenkénti adagolás mellett (1800 mg; 8 hétig hetente egyszer, 16 hétig 2 hetente, és azt követően 4 hetente).

A myeloma multiplexben – beleértve a parázsló myelomát – a subcutan DARZALEX oldatos injekcióval végzett monoterápia és kombinált kezelés adataiból populációs farmakokinetikai analíziseket végeztek, és a várható farmakokinetikai expozíciók a 23. táblázatban kerülnek összefoglalásra. A daratumumab-expozíció hasonló volt a DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldat monoterápiával és a kombinált terápiákkal kezelt betegeknek.

23. táblázat: Daratumumab-expozíció a DARZALEX subcutan gyógyszerforma (1800 mg) vagy az intravénás daratumumab (16 mg/ttkg) monoterápia után, myeloma multiplexben szenvedő betegeknek, beleértve a parázsló myeloma multiplexet				
Farmakokinetikai paraméterek	Ciklusok	Subcutan daratumumab Medián [5., 95. percentilis] myeloma multiplex esetén	Subcutan daratumumab Medián (5., 95. percentilis) parázsló myeloma multiplex esetén	Intravénás daratumumab Medián [5., 95. percentilis]
C_{trough} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis (3. ciklus, 1. nap, C_{trough})	563 (177; 1063)	690 (269; 1034)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	592 (234; 1114)	780 (340; 1152)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7 \text{ nap}}$ (µg/ml×nap)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	720 (293; 1274)	861 (529; 1325)	1187 (773; 1619)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	4017 (1515; 7564)	5043 (2242; 7426)	4019 (1740; 6370)

A DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldatot VRd-vel kombinációban kapó 526, transzplantációra alkalmas, myeloma multiplexben szenvedő betegnél várható farmakokinetikai expozíciót a 24. táblázat foglalja össze.

24. táblázat: A daratumumab expozíciója a VRd-vel kombinációban adott DARZALEX subcutan gyógyszerforma (1800 mg) transzplantációra alkalmas, myeloma multiplexben szenvedő betegeknek történő beadása után		
Farmakokinetikai paraméterek	Ciklusok	Subcutan daratumumab Medián [5., 95. percentilis]
C_{trough} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	113 (66; 171)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis (3. ciklus, 1. nap, C_{trough})	651 (413; 915)
C_{max} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	117 (67; 179)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	678 (431; 958)
$AUC_{0-7 \text{ nap}}$ (µg/ml×nap)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	643 (322; 1027)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	4637 (2941; 6522)

Az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldattal végzett kombinált kezelés adatainak felhasználásával egy populációs farmakokinetikai analízist végeztek, 211 beteg adataival. A javasolt 1800 mg-os dózis mellett a várható daratumumab-koncentrációk kissé magasabbak voltak, de általánosságban ugyanabba a tartományba estek, mint a myeloma multiplexben szenvedő betegeknek.

25. táblázat: Daratumumab-expozíció a DARZALEX subcutan gyógyszerforma (1800 mg) alkalmazása után, az AL amyloidosisban szenvedő betegeknek		
Farmakokinetikai paraméterek	Ciklusok	Subcutan daratumumab Medián [5., 95. percentilis]
C_{trough} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	138 (86; 195)

	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis (3. ciklus, 1. nap, C_{trough})	662 (315; 1037)
C_{max} (µg/ml)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	151 (88; 226)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	729 (390; 1105)
$AUC_{0-7 nap}$ (µg/ml×nap)	1. ciklus, 1. hetenkénti dózis	908 (482; 1365)
	2. ciklus, utolsó hetenkénti dózis	4855 (2562; 7522)

Különleges betegcsoportok

Életkor és nemi hovatartozás

A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a daratumumab-monoterápiát vagy a különböző kombinált kezeléseket kapó betegeknél (tartomány: 33–92 év) az életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a daratumumab farmakokinetikájára. Életkor alapján nem szükséges individualizálás a betegeknél.

A nemi hovatartozásnak statisztikailag szignifikáns hatása van a farmakokinetikai paraméterekre myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, de nincs ilyen hatása AL amyloidosisban szenvedő betegeknél. Kicsit magasabb expozíciót figyeltek meg nőknél, mint férfiaknál, de az expozícióban fennálló különbséget nem tekintik klinikailag jelentősnek. A nemi hovatartozás alapján nem szükséges individualizálás a betegeknél.

Vesekárosodás

A DARZALEX subcutan gyógyszerformával formális vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek. A már meglévő vesefunkciós adatok alapján populációs farmakokinetikai analíziseket végeztek a DARZALEX subcutan gyógyszerformát monoterápiában kapó myeloma multiplexben szenvedő vagy azt különböző kombinált kezelésekből kapó, myeloma multiplexben vagy AL amyloidosisban szenvedő betegeknél. A vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű betegeknél nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a daratumumab-expozícióban.

Májkárosodás

A DARZALEX subcutan gyógyszerformával nem végeztek formális vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Populációs farmakokinetikai analíziseket végeztek a DARZALEX subcutan gyógyszerformát monoterápiában kapó, myeloma multiplexben szenvedő vagy azt különböző kombinált kezelésekből kapó, myeloma multiplexben vagy AL amyloidosisban szenvedő betegeknél. A normális májműködésű és az enyhén károsodott májműködésű betegeknél nem észleltek klinikailag jelentős különbséget a daratumumab-expozícióban. Nagyon kevés közepes mértékű és súlyos májkárosodásban szenvedő beteg volt ahhoz, hogy ezeknek a populációknak az esetén jelentős következtetéseket lehessen levonni.

Rassz

A DARZALEX subcutan gyógyszerformát monoterápiaként vagy különböző kombinált kezelésekként kapó betegeknél végzett populációs farmakokinetikai analízisek alapján a daratumumab-expozíció hasonló volt a rasszok között.

Testtömeg

Az 1800 mg-os DARZALEX subcutan gyógyszerforma monoterápiaként történő, változatlan dózissal alkalmazásával adekvát expozíció volt elérhető az összes testtömeg alcsoportban. A myeloma multiplexben szenvedő betegeknél az átlagos 3. ciklus, 1. nap, C_{trough} az alacsonyabb testtömegű alcsoportban (≤ 65 kg) 60%-kal volt magasabb, és a magasabb testtömegű (> 85 kg) alcsoportban 12%-kal volt alacsonyabb, mint az intravénás daratumumab alcsoportban. A > 120 kg-os testtömegű betegek egy részénél alacsonyabb expozíciót észleltek, ami csökkent hatásossághoz eredményezhet. Ugyanakkor ez a megfigyelés korlátozott számú betegen alapul.

Az AL amyloidosisban szenvedő betegeknél nem észleltek a C_{trough} -ban mutatkozó jelentős különbségeket a testtömeg alapján.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A toxikológia adatok a daratumumabbal csimpánzokon végzett vizsgálatokból és a cynomolgus majmokon egy helyettesítő CD38-ellenes antitesttel végzett vizsgálatokból származnak. Krónikus toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

A daratumumab karcinogén potenciáljának megállapítására állatkísérleteket nem végeztek.

A daratumumabnak a reprodukcióra vagy a fejlődésre gyakorolt potenciális hatásait vagy a hím vagy nőtény fertilitásra gyakorolt potenciális hatásokat értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

A rekombináns humán hialuronidáz esetén karcinogenitási, genotoxicitási vagy fertilitási vizsgálatokat nem végeztek. Nem voltak a reproduktív szövetekre és funkcióra gyakorolt hatások, és nem volt hialuronidáz szisztémás expozíció majmoknál, 22 000 E/ttkg/hét (a humán dózisonál 12-szer magasabb) 39 hétig történő subcutan adásakor. Mivel a hialuronidáz az endogén humán hialuronidáz rekombináns formája, nem várható karcinogén, mutagén vagy a fertilitásra gyakorolt hatások.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20)

L-hisztidin

L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát

L-metionin

Poliszorbát 20 (E432)

Szorbit (E420)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt anyagokkal használható.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

A felhasználhatósági időtartam alatt a nem megszárt injekciós üvegben lévő készítmény egyetlen, legfeljebb 24 órás időszakon keresztül környezeti hőmérsékleten tárolható ($\leq 30\text{ °C}$). Ha a készítményt egyszer kivették a hűtőszekrényből, azt tilos visszatenni a hűtőszekrénybe (lásd 6.6 pont).

Előkészített fecskendő

A fecskendő kémiai és fizikai stabilitása hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), 24 órán át, majd ezt követően 15 °C – 25 °C -on és környezeti megvilágítás mellett legfeljebb 12 órán át bizonyítottan fennmarad. Mikrobiológiai szempontból, hacsak a felbontás módszere nem zárja ki eleve a mikrobiológiai kontamináció kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1800 mg daratumumabot tartalmazó, 15 ml oldat I. típusú üveg injekciós üvegben, elasztomer zárással és rollnizott alumínium kupakkal, lepattintható védőlappal. 1 injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A subcutan DARZALEX oldatos injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való, és alkalmazásra kész.

A DARZALEX subcutan injekcióhoz való oldatnak tisztának vagy opálosnak, valamint színtelennek vagy sárgának kell lennie. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne.

A subcutan DARZALEX oldatos injekció kompatibilis polipropilénből vagy polietilénből készült fecskendővel, polipropilén, polietilén vagy poli(vinil-klorid) (PVC) subcutan infúziós szerelékekkel, valamint rozsdamentes acél transzfer- és injekciós tűkkel.

Bontatlan injekciós üveg

Vegye ki a subcutan DARZALEX oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveget a hűtőszekrényből (2 °C–8 °C), és hagyja a környezet hőmérsékletére melegedni (≤ 30 °C). A fénytől való védelem érdekében a nem megszárt injekciós üveg maximum 24 órán keresztül tárolható az eredeti dobozban, környező hőmérsékleten és környezeti megvilágításban. Közvetlen napfénytől elzárva tartandó! Ne rázza!

Előkészített fecskendő

Az adagoló fecskendőt kontrolláltan és validáltan aszeptikus körülmények között készítse elő! Szívjon fel egy fecskendőbe 15 ml-t az injekciós üvegből, amihez használjon egy szabályos, ferde hegyű 18G - 22G-s transzfer tűt, ezáltal csökkentve annak kockázatát, hogy a dugóból apró darabok szakadjanak ki. A dugót körülvéő kupak gyűrűjén belülré szúrja a tűt 90°-os szögben az injekciós üvegbe, és minimalizálja a szúrások számát, hogy elkerülje a dugó töredezését. Vizsgálja meg a fecskendő tartalmát, hogy nincsenek-e benne szilárd részecskék, elszíneződés vagy egyéb idegen részecskék. Amint az injekciós üvegből felszívta a fecskendőbe, a subcutan DARZALEX oldatos injekciót legfeljebb 24 órán keresztül tárolja hűtőszekrényben, azt követően legfeljebb 12 órán keresztül 15 °C–25 °C-on és környezeti megvilágításban (lásd 6.3 pont). Ha hűtőszekrényben tárolja, beadás előtt hagyja az oldatot felmelegedni a környezet hőmérsékletére.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1101/004

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. május 20.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. január 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

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

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Írország

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon, Koreai Köztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A DARZALEX (daratumumab) forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban jóvá kell hagyatnia azoknak a képzési anyagoknak a formáját és tartalmát, melyek célja a fontos azonosított kockázat, „A vércsoport meghatározásra gyakorolt zavaró hatás (minor antigén) (pozitív indirekt Coombs-teszt)” fokozott tudatosítása, és útmutatást nyújt arra vonatkozóan, hogyan kell azt kezelni.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a DARZALEX (daratumumab) forgalmazásra kerül, minden egészségügyi szakember és beteg, aki várhatóan felírja, kiadja és megkapja ezt a készítményt, hozzáférjen/megkapja az alábbiakat.

Az egészségügyi szakembereknek és vérellátóknak szóló képzési anyagoknak az alábbi, fontos elemeket kell tartalmazniuk:

- Egy, az egészségügyi szakembereknek és vérellátóknak szóló útmutatás, amely tájékoztat a vércsoport meghatározásra gyakorolt zavaró hatás kockázatáról, és tanácsot ad annak minimálisra történő csökkentésére.
- Betegeknek szóló figyelmeztető kártya.

Az egészségügyi szakembereknek és vérellátóknak szóló útmutatásnak az alábbi, fontos elemeket kell tartalmaznia:

- A daratumumab-kezelés megkezdése előtt minden beteget tipizálni és szűrni kell. Alternatívaként a fenotipizálás szintén mérlegelhető.
- A daratumumab-mediálta pozitív indirekt Coombs-teszt (ami megzavarja a keresztpróbát) az utolsó daratumumab-infúzió után akár 6 hónapig is fennállhat, ezért az egészségügyi szakembereknek azt kell tanácsolniuk a betegnek, hogy a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát a kezelés befejezése után még 6 hónapig hordják maguknál.

- A vörösvértestekhez kötődő daratumumab elfedheti a betegek szérumában lévő minor antigénnel szembeni antitestek kimutatását.
- A betegek ABO és Rh vércsoportjának meghatározása nem érintett.
- Az interferencia csökkentésére irányuló módszerek közé tartozik a reakcióba lépő vörösvértestek ditiotreitollal (DTT) történő kezelése, ami szétbontja a daratumumab-kötődést, vagy egyéb, helyileg validált módszerek. Mivel a Kell vércsoportrendszer is érzékeny a ditiotreitoll-kezelésre, az alloantitestek kizárása vagy az alloantitestek DTT-vel kezelt vörösvértestek felhasználásával történő beazonosítása után Kell-negatív egységeket kell adni. Alternatívaként a genotipizálás szintén mérlegelhető.
- Amennyiben sürgős transzfúzió szükséges, akkor a helyi vérellátó gyakorlatának megfelelően keresztpróbát nem igénylő, ABO/RhD-kompatibilis vörösvértest egységek adhatók.
- Tervezett transzfúzió esetén az egészségügyi szakembereknek értesíteniük kell a vérellátó központokat az indirekt antiglobulin-vizsgálatokat befolyásoló hatásról.
- Utolni kell arra, hogy szükséges az Alkalmazási előírás tanulmányozása.
- Utolni kell arra, hogy a betegeknek a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát át kell adni, és a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tanulmányozzák a Betegtájékoztatót.

A Betegeknek szóló figyelmeztető kártya az alábbi, fontos elemeket fogja tartalmazni:

- A sürgősségi állapotokat is beleértve, a beteget bármikor kezelő egészségügyi szakembereknek szóló figyelmeztető üzenetet, hogy a beteg DARZALEX-et (daratumumabot) alkalmaz, és azt, hogy ez a kezelés „A vércsoport meghatározásra gyakorolt zavaró hatás (minor antigén) (pozitív indirekt Coombs-teszt)” fontos azonosított kockázattal társul, ami a készítmény utolsó infúziója után akár 6 hónapig is fennmaradhat, és világos utalást arra, hogy a betegnek a Betegeknek szóló figyelmeztető kártyát a kezelés befejezése után még 6 hónapig magánál kell hordania.
- A DARZALEX-et (daratumumabot) felíró orvos elérhetőségeit.
- Utolni kell arra, hogy tanulmányozzák a Betegtájékoztatót.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ A 11 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ KEZDŐCSOMAGHOZ („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
daratumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az 5 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).
A 20 ml-es injekciós üveg koncentrátum 400 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420), injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Kezdőcsomag: 11 injekciós üveg (6 x 5 ml-es injekciós üveg + 5 x 20 ml-es injekciós üveg)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1101/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (100 mg/400 mg) A KEZDŐCSOMAG 1 INJEKCIÓS ÜVEGÉHEZ, MINT KÖZTES CSOMAGOLÁS („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
daratumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az 5 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).
A 20 ml-es injekciós üveg koncentrátum 400 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420), injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg, 100 mg/5 ml

1 injekciós üveg, 400 mg/20 ml

A kezdőcsomag injekciós üvegei egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1101/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (100 mg/400 mg) („BLUE BOX”-szal)

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
daratumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az 5 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).
A 20 ml-es injekciós üveg koncentrátum 400 mg daratumumabot tartalmaz (20 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420), injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg, 100 mg/5 ml
1 injekciós üveg, 400 mg/20 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

daratumumab

Hígítás után intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

DARZALEX 1800 mg oldatos injekció
daratumumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1800 mg daratumumabot tartalmaz (120 mg/ml) 15 ml-es injekciós üvegenként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420), injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Kizárólag bőr alá történő beadásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne rázza!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1101/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

DARZALEX 1800 mg oldatos injekció
daratumumab
Subcutan alkalmazás
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

15 ml

6. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

DARZALEX 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

daratumumab

Mielőtt elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DARZALEX beadása előtt
3. Hogyan adják be a DARZALEX-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DARZALEX-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX?

A DARZALEX egy olyan, daganatellenes gyógyszer, amely egy daratumumab nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez a „monoklonális ellenanyagoknak” nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A monoklonális ellenanyagok olyan fehérjék, melyeket arra terveztek, hogy a szervezetben lévő, specifikus célpontokat ismerjenek fel, és támadjanak meg. A daratumumabot úgy tervezték meg, hogy a szervezetében lévő, specifikus daganatsejtekhez kapcsolódjon, így az Ön immunrendszere el tudja pusztítani a daganatsejteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a DARZALEX?

A DARZALEX olyan 18 éves vagy idősebb felnőtteknél alkalmazható, akiknél „mielóma multiplex” nevű rosszindulatú daganatos betegség áll fenn. Ez a csontvelő rosszindulatú daganata.

2. Tudnivalók a DARZALEX beadása előtt

Nem adhatják be Önnnek a DARZALEX-et

- ha allergiás a daratumumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Nem adhatják be Önnnek a DARZALEX-et, ha a fentiek igazak Önre. Ha nem biztos benne, akkor a DARZALEX beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnnek a DARZALEX-et.

Infúzióval összefüggő reakciók

A DARZALEX-et infúzióban (cseppinfúzióban) adják be egy vénába. Minden egyes DARZALEX infúzió előtt és után olyan gyógyszereket fognak adni Önnnek, amelyek segítenek csökkenteni az

infúzióval összefüggő reakciók esélyét (lásd az „A DARZALEX-kezelés alatt adott gyógyszerek” című részt a 3. pontban). Ezek a reakciók bekövetkezhetnek az infúzió alatt, vagy az infúziót követő 3 napban.

Bizonyos esetekben súlyos allergiás reakciója lehet, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési vagy légzési nehézség vagy viszkető bőrkiütés (csalánkiütés). Néhány súlyos allergiás reakció és más, súlyos, infúzióval összefüggő reakciók halálhoz vezettek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a 4. pont elején felsorolt infúzióval összefüggő reakciók vagy tünetek bármelyike kialakul Önnél.

Ha Önnek infúzióval összefüggő reakciói alakulnak ki, lehet, hogy más gyógyszerekre is szüksége van, vagy előfordulhat, hogy az infúziót le kell lassítani, vagy le kell állítani. Amikor ezek a reakciók elmúlnak vagy javulnak, az infúzió újra elkezdhető.

Ezek a reakciók a legnagyobb valószínűséggel az első infúzió esetén következnek be. Ha Önnek egyszer infúzióval összefüggő reakciója volt, már kisebb a valószínűsége, hogy újra bekövetkezik. Ha Önnek erős infúziós reakciója van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy nem alkalmazza a DARZALEX-et.

Csökkent vérszám

A DARZALEX csökkentheti a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek számát, valamint a véralvadást elősegítő vérlemezkek számát. Mondja el az egészségügyi szakembernek, ha Önnél fertőzés tünetei, mint például láz, vagy a csökkent vérlemezkeszám bármely tünete, mint például véraláfutás vagy vérzés alakul ki.

Vérátömlesztések

Ha Önnek vérátömlesztésre van szüksége, akkor először a vércsoportját fogják meghatározni. A DARZALEX befolyásolhatja ennek a vérvizsgálatnak az eredményeit. Mondja el a vizsgálatot végző személynek, hogy Önnél DARZALEX-et alkalmaznak.

Hepatitis B

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha volt vagy lehetett valaha olyan fertőzése, amit az úgynevezett hepatitis B-vírus okozott. Erre azért van szükség, mert a DARZALEX a hepatitis B-vírust újból aktívvá teheti. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél ennek a fertőzésnek a jeleit a DARZALEX-kezelés előtt, alatt és valamennyivel a kezelés után. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fáradtsága fokozódik vagy a bőre vagy a szeme fehérje besárgult.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek nem adható a DARZALEX. Ennek az az oka, hogy nem ismert, hogy hogyan hat majd ez a gyógyszer rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a DARZALEX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt beadnák Önnél ezt a gyógyszert.

Ha ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Ön és kezelőorvosa el fogják dönteni, hogy a gyógyszer alkalmazásának előnye vagy a gyermekét fenyegető kockázat a nagyobb-e.

Fogamzásgátlás

Azoknak a nőknek, akiknek DARZALEX-et adnak, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az abbahagyását követően még 3 hónapig.

Szoptatás

Ön és kezelőorvosa el fogják dönteni, hogy a szoptatás előnye vagy a gyermekét fenyegető kockázat a nagyobb-e. Ennek az az oka, hogy a gyógyszer bejuthat az anyatejbe, és nem ismert, hogy milyen hatással lesz majd a gyermekekre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DARZALEX alkalmazása után fáradtnak érezheti magát, ami befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A DARZALEX szorbitot tartalmaz

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön örökletes fruktózintoleranciában szenved.

A DARZALEX poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 2,0 mg/5 ml-nek injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 8,0 mg/20 ml-nek injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be a DARZALEX-et?

Mennyit adnak be?

Kezelőorvosa ki fogja számítani az Ön DARZALEX dózisát és az adagolás rendjét. A DARZALEX dózisa az Ön testtömegétől függ majd.

A DARZALEX szokásos kezdő dózisa 16 mg testtömeg-kilogrammonként. A DARZALEX adható önmagában vagy a mielóma multiplex kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt.

Amikor önmagában alkalmazzák, akkor a DARZALEX-et az alábbiak szerint adják:

- az első 8 héten hetente egyszer,
- majd 16 hétig kéthetente egyszer,
- és ezt követően négyhetente egyszer, amíg a betegsége nem romlik.

Amikor a DARZALEX-et más gyógyszerekkel adják együtt, kezelőorvosa megváltoztathatja a két adagolás közti időtartamot, valamint azt, hogy Ön hány kezelést fog kapni.

Kezelőorvosa az első héten adhatja Önnek a DARZALEX-et két, egymást követő napra szétosztott dózisban is.

Hogyan adják be a gyógyszert?

A DARZALEX-et egy orvos vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember adja majd be Önnek. Egy vénába adott cseppinfúzióban adják („intravénás infúzió”), több órán keresztül.

A DARZALEX-kezelés alatt adott gyógyszerek

Az övsömör kialakulási esélyének csökkentése érdekében gyógyszereket adhatnak Önnek.

Minden egyes DARZALEX infúzió előtt olyan gyógyszereket adnak majd Önnek, amelyek segítenek csökkenteni az infúzióval összefüggő reakciók esélyét. Ezek közé tartozhatnak:

- az allergiás reakció elleni gyógyszerek (antihisztaminok),

- a gyulladás elleni gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- a láz elleni gyógyszerek (mint például a paracetamol).

Minden egyes DARZALEX infúzió után olyan gyógyszereket adnak majd Önnek (például kortikoszteroidokat), amelyek segítenek csökkenteni az infúzióval összefüggő reakciók esélyét.

Légzési problémákban szenvedő emberek

Ha Önnek légzési problémái vannak, mint például asztma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), olyan inhalációs gyógyszereket fognak adni Önnek, amelyek enyhítik a légzési problémáit:

- olyan gyógyszerek, amelyek segítenek nyitva tartani a tüdejében lévő légutakat (hörgőtágítók),
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a tüdőben kialakuló vizenyőt és irritációt (kortikoszteroidok).

Ha az előírtnál több DARZALEX-et kapott

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túl sokat adnának Önnek (túladagolás), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt DARZALEX-kezelésre

Nagyon fontos, hogy minden megbeszélt időpontra elmenjen, és így hozzájáruljon a kezelés eredményességéhez. Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, amilyen hamar csak lehet, beszéljen meg egy másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúzióval összefüggő reakciók

Azonnal szójon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az infúzióval összefüggő reakciók bármelyik, alábbi tünete alakul ki Önnél az infúzió alatt, vagy az azt követő 3 napon. Lehet, hogy más gyógyszerekre is szüksége van, vagy előfordulhat, hogy az infúziót le kell lassítani, vagy le kell állítani.

Ezek a reakciók a következő tüneteket tartalmazzák:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hidegrázás,
- torokfájás, köhögés,
- hányinger,
- hányás,
- viszkető orr, orrfolyás vagy orrdugulás,
- légszomj vagy egyéb légzési problémák.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kellemetlen érzés a mellkasban,
- szédülés vagy szédélges (alacsony vérnyomás),
- viszketés,
- sípoló légzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a szájnyálkahártya, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési vagy légzési nehézség vagy viszkető bőrkiütés (csalánkiütés). Lásd 2. pont.
- szemfájdalom,
- homályos látás.

Ha a fenti infúzióval összefüggő reakciók bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek!

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- láz,
- kifejezett fáradtság,
- hasmenés,
- hasi fájdalom,
- székrekedés,
- csökkent étvágy,
- alvászavar,
- fejfájás,
- szédülés,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást vagy fájdalmat okozhat,
- magas vérnyomás,
- bőrkiütés,
- izomgörcsök,
- a kezek, bokák vagy lábak feldagadása,
- gyengeségérzés,
- izom- és ízületi fájdalom (beleértve a hátfájást és a mellkasi izomfájdalmat),
- a tüdők fertőzése (tüdőgyulladás),
- hörghurut,
- a légutak, mint például az orrüreg, a melléküregek vagy a garat fertőzése,
- a vérben az oxigént szállító vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység),
- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia, limfopénia, leukopénia),
- a véralvadást elősegítő, vérlemezkeknek nevezett vérsejttípus alacsony száma (trombocitopénia),
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia),
- szokatlan érzés a bőrön (például bizsergés vagy hangyamászás érzés),
- COVID -19.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció),
- folyadékfelhalmozódás a tüdőben, amitől nehézlégzése lehet,
- húgyúti fertőzés,
- súlyos fertőzés az egész testben (szepszis),
- kiszáradás,
- ájulás,
- hidegrázás,
- magas vércukorszint,
- alacsony kalciumszint a vérben,
- alacsony szintje azoknak a vérben immunoglobulinoknak nevezett antitesteknek, amelyek a fertőzések elleni küzdelemben segítenek (hipogammaglobulinémia),
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- viszketés,
- egyfajta herpeszvírus fertőzés (citomegalovírus fertőzés).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májgyulladás (hepatitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DARZALEX-et tárolni?

A DARZALEX-et a kórházban vagy a rendelőben fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Az egészségügyi szakember ki fog dobni minden olyan gyógyszert, amit már nem használnak többé. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DARZALEX?

- A készítmény hatóanyaga a daratumumab. A koncentrátum 20 mg daratumumabot tartalmaz milliliterenként. Az 5 ml-es injekciós üveg koncentrátum 100 mg daratumumabot tartalmaz. A 20 ml-es injekciós üveg koncentrátum 400 mg daratumumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420) és injekcióhoz való víz (lásd az „A DARZALEX szorbitot tartalmaz” részt a 2. pontban).

Milyen a DARZALEX külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A DARZALEX egy koncentrátum oldatos infúzióhoz, és színtelen vagy sárga folyadék.

A DARZALEX 1 darab üveg injekciós üveget tartalmazó doboz csomagolásban kerül forgalomba.

A DARZALEX-et 11 injekciós üveget tartalmazó kezdőcsomag formájában is forgalmazzák: (6 x 5 ml-es injekciós üveg + 5 x 20 ml-es injekciós üveg).

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Az oldatos infúziót aseptikus technikát alkalmazva, az alábbiak szerint készítse el:

- A beteg testtömege alapján számolja ki a dózist (mg), a szükséges DARZALEX oldat teljes térfogatát (ml), valamint a szükséges DARZALEX injekciós üvegek számát.
- Ellenőrizze le, hogy a DARZALEX oldat színtelen vagy sárga. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne.
- Aseptikus technika alkalmazásával szívjon ki a szükséges DARZALEX oldat térfogatával egyező térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot egy infúziós zsákból/tartályból.
- Szívja ki a szükséges mennyiségű DARZALEX oldatot, és egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákba/tartályba töltve hígítsa azt a megfelelő térfogatra. Az infúziós zsák/tartály poli(vinil-klorid)-ból (PVC), polipropilénből (PP), polietilén (PE) vagy poliolefin keverékből (PP+PE) kell készülnön. A hígítást megfelelő

aszéptikus körülmények között kell végezni. Az injekciós üvegben maradt összes fel nem használt részt ki kell dobni.

- Az oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa meg a zsákot/tartályt. Ne rázza!
- A parenterális gyógyszereket a beadás előtt meg kell nézni, hogy nem tartalmaznak-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződtek-e el. A hígított oldatban nagyon kicsi, áttetsző vagy fehér fehérjérészecskék alakulhatnak ki, mivel a daratumumab egy protein. Ne használja fel, ha látható, nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy idegen részecskék észlelhetők benne.
- Mivel a DARZALEX nem tartalmaz tartósítószert, a hígított oldatot (az infúzió időtartamát is beleértve), szobahőmérsékleten (15°C–25°C) és szobai megvilágítás mellett 15 órán belül be kell adni.
- Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a hígított oldatot a beadás előtt legfeljebb 24 órán keresztül lehet hűtőszekrényben (2°C–8°C), fénytől védve tárolni. Nem fagyasztható!
- A hígított oldatot áramlásszabályozóval, valamint beépített steril, pirogénmentes, alacsony fehérjekötődésű poliéterszulfon (PES) szűrővel (0,22 vagy 0,2 mikrométeres pórusméretű) felszerelt infúziós szereléken keresztül kell beadni. Poliuretán (PU), polibutadién (PBD), PVC, PP vagy PE infúziós szerelékét kell alkalmazni.
- Ne infundálja a DARZALEX-et ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más szerekkel egyidejűleg.
- Az infúziós oldat fel nem használt része ismételt felhasználás céljára nem tárolható. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

DARZALEX 1800 mg oldatos injekció daratumumab

Mielőtt elkezdené kapni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX 1800 mg oldatos injekció (a továbbiakban DARZALEX), és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a DARZALEX beadása előtt
3. Hogyan adják be a DARZALEX-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a DARZALEX-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a DARZALEX?

A DARZALEX egy olyan gyógyszer, amely egy daratumumab nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez a „monoklonális ellenanyagoknak” nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A monoklonális ellenanyagok olyan fehérjék, melyeket arra terveztek, hogy a szervezetben lévő, specifikus célpontokat ismerjenek fel, és támadjanak meg. A daratumumabot úgy tervezték meg, hogy a szervezetében lévő, specifikus kóros vérsejtekhez kapcsolódjon, így az Ön immunrendszere el tudja pusztítani ezeket a sejteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a DARZALEX?

A DARZALEX olyan 18 éves vagy idősebb felnőtteknél alkalmazható, akiknél „mielóma multiplex” nevű rosszindulatú daganatos betegség áll fenn. Ez a csontvelő rosszindulatú daganata.

A DARZALEX-et olyan 18 éves vagy idősebb felnőtteknél alkalmazzák, akiknél egy vért és csontvelőt érintő rendellenesség (úgynevezett „parázsló mielóma multiplex”) áll fenn, amely átalakulhat mielóma multiplexszé.

A DARZALEX-et olyan 18 éves vagy idősebb felnőtteknél alkalmazzák még, akiknek egy „AL amiloidózisnak” nevezett vérképzőszervi megbetegedése van. AL amiloidózisban a kóros vérsejtek túlzott mennyiségű, kóros fehérjét termelnek, amely lerakódik a különböző szervekben, ami ahhoz vezet, hogy ezek a szervek nem működnek megfelelően.

2. Tudnivalók a DARZALEX beadása előtt

Nem adhatják be Önnél a DARZALEX-et

- ha allergiás a daratumumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Nem adhatják be Önnek a DARZALEX-et, ha a fentiek igazak Önre. Ha nem biztos benne, akkor a DARZALEX beadása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadják Önnek a DARZALEX-et.

Az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók

A DARZALEX-et bőr alá adott injekcióként adják egy kis tűvel, hogy a gyógyszert a bőr alá fecskendezzék. Minden egyes injekció előtt és után olyan gyógyszereket fognak adni Önnek, amelyek segítenek csökkenteni az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók esélyét (lásd az „A DARZALEX-kezelés alatt adott gyógyszerek” című részt a 3. pontban).

Az a legvalószínűbb, hogy ezek a reakciók az első injekció alkalmával következnek be, és a legtöbb reakció az injekció napján jelentkezik. Ha Önnek egyszer alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciója volt, már kisebb a valószínűsége, hogy az újra bekövetkezik. Ugyanakkor a késői reakciók az injekció beadása után 3–4 nappal is bekövetkezhetnek. Ha Önnek az injekció után erős reakciója van, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy nem alkalmazza a DARZALEX-et.

Bizonyos esetekben súlyos allergiás reakciója lehet, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési vagy légzési nehézség vagy viszkető bőrkiütés (csalánkiütés). Lásd 4. pont.

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a 4. pont elején felsorolt alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók vagy tünetek bármelyike kialakul Önnél. Ha Önnek az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciói alakulnak ki, lehet, hogy más gyógyszerekre is szüksége van a tünetei kezelésére, vagy előfordulhat, hogy az injekciót le kell állítani. Amikor ezek a reakciók elmúlnak vagy javulnak, az injekció újra elkezdhető.

Csökkent vérszám

A DARZALEX csökkentheti a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek számát, valamint a véralvadást elősegítő vérlemezkek számát. Mondja el az egészségügyi szakembernek, ha Önnél fertőzésre utaló bármilyen tünet alakul ki, mint például a láz, vagy a csökkent vérlemezkeszám bármilyen tünete, mint például a véraláfutás vagy a vérzés.

Vérátömlesztések

Ha Önnek vérátömlesztésre van szüksége, akkor először a vércsoportját fogják meghatározni. A DARZALEX befolyásolhatja ennek a vérvizsgálatnak az eredményeit. Mondja el a vizsgálatot végző személynek, hogy Önnél DARZALEX-et alkalmaznak.

Hepatitisz B

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha volt vagy lehetett valaha olyan fertőzése, amit az úgynevezett hepatitisz B-vírus okozott. Erre azért van szükség, mert a DARZALEX a hepatitisz B-vírust újból aktívvá teheti. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél ennek a fertőzésnek a jeleit a DARZALEX-kezelés előtt, alatt és valamennyivel a kezelés után. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha fáradtsága fokozódik vagy a bőre vagy a szeme fehére besárgult.

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek nem adható a DARZALEX. Ennek az az oka, hogy nem ismert, hogy hogyan hat majd ez a gyógyszer rájuk.

Egyéb gyógyszerek és a DARZALEX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket és a gyógynövénykészítményeket is.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, kérje kezelőorvosa tanácsát, mielőtt beadnák Önnél ezt a gyógyszert.

Ha ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt teherbe esik, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek! Ön és kezelőorvosa el fogják dönteni, hogy a gyógyszer alkalmazásának előnye vagy a gyermekét fenyegető kockázat a nagyobb-e.

Fogamzásgátlás

Azoknak a nőknek, akiknek DARZALEX-et adnak, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az abbahagyását követően még 3 hónapig.

Szoptatás

Ön és kezelőorvosa el fogják dönteni, hogy a szoptatás előnye vagy a gyermekét fenyegető kockázat a nagyobb-e. Ennek az az oka, hogy a gyógyszer bejuthat az anyatejbe, és nem ismert, hogy milyen hatással lesz majd a gyermekre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A DARZALEX alkalmazása után fáradtnak érezheti magát, ami befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A szubkután DARZALEX oldatos injekció nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 15 milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A szubkután DARZALEX oldatos injekció szorbitot tartalmaz

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, vagy Önnél örökletes fruktózintoleranciát diagnosztizáltak, ami egy ritka, genetikai betegség, amelyben az egyén nem tudja lebontani a fruktózt, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A szubkután DARZALEX oldatos injekció poliszorbátot tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,4 mg poliszorbát 20-at tartalmaz milliliterenként, ami megfelel 6,0 mg/15 ml-nek injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan adják be a DARZALEX-et?

Mennyit adnak be?

A szubkután DARZALEX oldatos injekció adagja 1800 mg.

A DARZALEX adható önmagában vagy a mielóma multiplex kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt, vagy az AL amiloidózis kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt. A DARZALEX-et rendszerint az alábbiak szerint adják:

- az első 8 héten hetente egyszer,
- majd 16 hétig kéthetente egyszer,
- és ezt követően négyhetente egyszer, amíg a betegsége nem romlik.

Amikor a DARZALEX-et más gyógyszerekkel adják együtt, kezelőorvosa megváltoztathatja a két adagolás közti időtartamot, valamint azt, hogy Ön hány kezelést fog kapni.

Hogyan adják be a gyógyszert?

A DARZALEX-et egy orvos vagy egy egészségügyi szakember adja majd be Önnél a bőr alá adott injekciós injekciós (szubkután injekció), megközelítőleg 3–5 perc alatt. A hasfal területére adják, a szervezet egyéb területeire nem, és nem adják a hasfal olyan területeire, ahol a bőr vörös, véráláfutásos, érzékeny, tömött, vagy ahol hegek vannak.

Ha az injekció beadása alatt fájdalmat tapasztal, az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megszakíthatja az injekció beadását, és az injekció fennmaradó részét a hasfal más területére adja.

A DARZALEX-kezelés alatt adott gyógyszerek

Az övsömör kialakulási esélyének csökkentése érdekében gyógyszereket adhatnak Önnek.

Minden egyes DARZALEX injekció előtt olyan gyógyszereket adnak majd Önnek, amelyek segítenek csökkenteni az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók esélyét. Ezek közé tartozhatnak:

- az allergiás reakció elleni gyógyszerek (antihisztaminok),
- a gyulladás elleni gyógyszerek (kortikoszteroidok),
- a láz elleni gyógyszerek (mint például a paracetamol).

Minden egyes DARZALEX injekció után olyan gyógyszereket adnak majd Önnek (például kortikoszteroidokat), amelyek segítenek csökkenteni az alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók esélyét.

Légzési problémákban szenvedő emberek

Ha Önnek légzési problémái vannak, mint például asztma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), olyan inhalációs gyógyszereket fognak adni Önnek, amelyek enyhítik a légzési problémáit:

- olyan gyógyszerek, amelyek segítenek nyitva tartani a tüdejében lévő légutakat (hörgőtágítók),
- olyan gyógyszerek, amelyek csökkentik a tüdőben kialakuló vizenyőt és irritációt (kortikoszteroidok).

Ha az előírtnál több DARZALEX-et kapott

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban a kevésbé valószínű esetben, ha túl sokat adnának Önnek (túladagolás), kezelőorvosa ellenőrizni fogja Önnél a mellékhatásokat.

Ha elfelejtett elmenni a megbeszélt DARZALEX-kezelésre

Nagyon fontos, hogy minden megbeszélt időpontra elmenjen, és így hozzájáruljon a kezelés eredményességéhez. Ha kihagy egy megbeszélt időpontot, amilyen hamar csak lehet, beszéljen meg egy másikat.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi tünetek megjelennek 3–4 nappal az injekció után. Lehet, hogy más gyógyszerekre is szüksége van, vagy előfordulhat, hogy az injekciót félbe kell szakítani vagy le kell állítani.

Ezeknél a reakcióknál az alábbi tünetek fordulhatnak elő:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hidegrázás,
- torokfájás, köhögés,
- hányinger,
- hányás,
- viszkető orr, orrfolyás vagy orrdugulás,
- légszomj vagy egyéb légzési problémák.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- kellemetlen érzés a mellkasban,
- szédülés vagy szédélgés (alacsony vérnyomás),
- viszketés,
- sípoló légzés.

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- súlyos allergiás reakció, melybe beletartozhat az arc, az ajkak, a szájnyálkahártya, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési vagy légzési nehézség vagy viszkető bőrkiütés (csalánkiütés). Lásd 2. pont.
- szemfájdalom,
- homályos látás.

Ha a fenti alkalmazással összefüggő nemkívánatos reakciók bármelyike jelentkezik Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek!

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

Az injekció beadási helyén vagy ahhoz közel (helyileg) fellépő bőrreakciók, köztük az injekció helyén fellépő reakciók előfordulhatnak a szubkután DARZALEX oldatos injekcióval is. Ezek a reakciók nagyon gyakoriak (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet). Az injekció beadási helyén jelentkező tünetek közé tartozhat a bőr kivörösödése, viszketés, duzzanat, fájdalom, véraláfutás, bőrkiütés, vérzés.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- láz,
- kifejezett fáradtság,
- hasmenés,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- csökkent étvágy,
- alvászavar,
- fejfájás,
- idegkárosodás, ami bizsergést, zsibbadást vagy fájdalmat okozhat,
- bőrkiütés,
- izomgörcsök,
- izom- és ízületi fájdalmak (beleértve a hátfájást és a mellkasi izomfájdalmat),
- a kezek, bokák vagy lábak feldagadása,
- gyengeségérzés,
- a tüdő fertőzése (tüdőgyulladás),
- hörghurut,
- a légutak, mint például az orrüreg, a melléküregek vagy a garat fertőzése,
- a vérben az oxigént szállító vörösvértestek alacsony száma (vérszegénység),
- a fertőzések ellen küzdő fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia, limfopénia, leukopénia),
- a véralvadást elősegítő, vérlemezkeknek nevezett vérsejttípus alacsony száma (trombocitopénia),
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia),
- COVID-19.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szabálytalan szívverés (pitvarfibrilláció),
- folyadékfelhalmozódás a tüdőben, amitől nehézlégzése lehet,
- húgyúti fertőzés,
- súlyos fertőzés az egész testben (szepszis),

- kiszáradás,
- magas vércukorszint,
- alacsony kalciumszint a vérben,
- alacsony szintje a vérben azoknak az immunoglobulinoknak nevezett antitesteknek, amelyek a fertőzések elleni küzdelemben segítenek (hipogammaglobulinémia),
- szédülés,
- ájulás,
- hidegrázás,
- viszketés,
- szokatlan érzés a bőrön (például bizsergés vagy hangyamászás érzés),
- gyulladt hasnyálmirigy,
- magas vérnyomás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- májgyulladás (hepatitisz),
- egyfajta herpeszvírus-fertőzés (citomegalovírus-fertőzés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben** található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a DARZALEX-et tárolni?

A szubkután DARZALEX oldatos injekciót, a kórházban vagy a rendelőben fogják tárolni.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Az egészségügyi szakember ki fog dobni minden olyan gyógyszert, amit már nem használnak többé. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a DARZALEX?

- A készítmény hatóanyaga a daratumumab. Az oldat 120 mg daratumumabot tartalmaz milliliterenként. Egy 15 milliliter oldatos injekciót tartalmazó injekciós üvegben 1800 mg daratumumab van.
- Egyéb összetevők: rekombináns humán hialuronidáz (rHuPH20), L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 20 (E432), szorbit (E420) és injekcióhoz való víz (lásd „A DARZALEX nátriumot és szorbitot tartalmaz” részt a 2. pontban).

Milyen a DARZALEX külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A szubkután DARZALEX oldatos injekció színtelen vagy sárga folyadék.

A szubkután DARZALEX oldatos injekció 1 darab egyadagos, üvegből készült injekciós üveget tartalmazó doboz csomagolásban kerül forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.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: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

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

Österreich

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

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

Κόπος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A subcutan DARZALEX oldatos injekciót egy egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, hogy biztosan a felírt, megfelelő gyógyszerforma (intravénás vagy subcutan gyógyszerforma) és dózis kerüljön beadásra a betegnek. A DARZALEX oldatos injekciót kizárólag subcutan injekcióként

szabad beadni, a specifikus dózist alkalmazva. A DARZALEX subcutan gyógyszerforma nem intravénás alkalmazásra való!

A subcutan DARZALEX oldatos injekció kizárólag egyszeri alkalmazásra való, és alkalmazásra kész.

- A subcutan DARZALEX oldatos injekció kompatibilis polipropilénből vagy polietilénből készült fecskendővel, polipropilén, polietilén vagy poli(vinil-klorid) (PVC) subcutan infúziós szerelésekkel, valamint rozsdamentes acél transzfer- és injekciós tűkkel.
- A subcutan DARZALEX oldatos injekciónak tisztának vagy opálosnak, valamint színtelennek vagy sárgának kell lennie. Ne használja fel, ha nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy egyéb idegen anyagok vannak benne.
- Vegye ki a subcutan DARZALEX oldatos injekciót tartalmazó injekciós üveget a hűtőszekrényből (2°C–8°C), és hagyja a környezet hőmérsékletére melegedni (15°C–30°C). A fénytől való védelem érdekében a nem megszárt injekciós üveg maximum 24 órán keresztül tárolható az eredeti dobozban, környezeti hőmérsékleten és környezeti megvilágításban. Közvetlen napfénytől elzárva tartandó! Ne rázza!
- Az adagoló fecskendőt kontrolláltan és validáltan aseptikus körülmények között készítse elő! Szívjon fel egy fecskendőbe 15 ml-t az injekciós üvegből, amihez használjon egy szabályos, ferde hegyű 18G - 22G-s transzfer tűt, ezáltal csökkentve annak kockázatát, hogy a dugóból apró darabok szakadjanak ki. A dugót körülvevő kupak gyűrűjén belülré szűrje a tűt 90°-os szögben az injekciós üvegbe, és minimalizálja a szúrások számát, hogy elkerülje a dugó töredezését. Vizsgálja meg a fecskendő tartalmát, hogy nincsenek-e benne szilárd részecskék, elszíneződés vagy egyéb idegen részecskék.
- A tű bealadásának elkerülése érdekében közvetlenül az injekció beadása előtt csatlakoztassa a subcutan injekciós tűt vagy a subcutan infúziós szerelést a fecskendőhöz.

Az előkészített fecskendő tárolása

- Ha a DARZALEX-et tartalmazó fecskendő nem kerül azonnal felhasználásra, a DARZALEX oldatot legfeljebb 24 órán keresztül tárolja hűtőszekrényben, azt követően legfeljebb 12 órán keresztül 15 °C–25 °C-on és környezeti megvilágításban. Ha hűtőszekrényben tárolja, beadás előtt hagyja az oldatot felmelegedni a környezet hőmérsékletére.

Alkalmazás

- Fecskendezzen körülbelül 3–5 perc alatt 15 ml subcutan DARZALEX oldatos injekciót a hasfali subcutan szövetbe, megközelítőleg 7,5 cm-re jobbra vagy balra a köldöktől. Ne fecskendezze be a subcutan DARZALEX oldatos injekciót a szervezet más helyeire, mivel ezzel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.
- Az egymást követő injekciók esetén az injekció beadási helyét cserélgetni kell.
- A subcutan DARZALEX oldatos injekciót soha nem szabad olyan területre befecskendezni, ahol a bőr vörös, véraláfutásos, érzékeny, indurált, vagy olyan területre, ahol hegek vannak.
- Ha a beteg fájdalmat tapasztal, szünetet kell tartani, vagy csökkenteni kell a beadási sebességet. Olyan fájdalom esetén, amit nem enyhít az injekció beadásának lassítása, a fennmaradó dózis beadásához egy második injekciós helyet lehet választani, a hasfal másik oldalán.
- A subcutan DARZALEX oldatos injekcióval végzett kezelés alatt ne adjon be más, subcutan gyógyszert ugyanarra a helyre, mint a DARZALEX-et.
- Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.