

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX, 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

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

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga 5 ml või 20 ml DARZALEX'i viaal sisaldab vastavalt 0,4 mmol või 1,6 mmol (9,3 mg või 37,3 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.  
Lahus on värvitu kuni kollane.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

DARZALEX on näidustatud:

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

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

#### Annustamine

*Annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidiga (4-nädalase tsükliga raviskeem) ja monoteeraapia korral*

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

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

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

<sup>a</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 7. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 55. nädalal

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal

<sup>b</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 1. nädalal ravi taaslustamisel pärast ASCT-d

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

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

*Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibiga (3-nädalase tsükliga raviskeem)*

DARZALEX'i soovitatav annus on 16 mg ühe kg kehakaalu kohta, mis manustatakse intravenoosse infusioonina järgmise annustamisskeemi alusel, nagu näidatud tabelis 4.

**Tabel 4: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd) (3-nädalase tsükliga raviskeem)**

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

<sup>a</sup> Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 10. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal

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

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

*Infusioonikiirused*

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

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

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

|  | Lahjendusmaht | Algne kiirus (esimene tund) | Kiiruse astmeline suurendamine <sup>a</sup> | Maksimaalne kiirus |
|--|---------------|-----------------------------|---|--------------------|
| <b>1. nädala infusioon</b>                                 |               |                             |   |                    |
| <i>1. võimalus (kogu annuse infundeerimine ühekorraga)</i> |               |                             |   |                    |
| 1. nädal, 1. päev (16 mg/kg)                               | 1000 ml       | 50 ml tunnis                | 50 ml/h võrra iga tunni järel               | 200 ml tunnis      |

| <i>2. võimalus (annuse infundeerimine osadeks jagatult)</i>             |        |               |                               |               |
|---|--------|---------------|-------------------------------|---------------|
| 1. nädal, 1. päev (8 mg/kg)   | 500 ml | 50 ml tunnis  | 50 ml/h võrra iga tunni järel | 200 ml tunnis |
| 1. nädal, 2. päev (8 mg/kg)   | 500 ml | 50 ml tunnis  | 50 ml/h võrra iga tunni järel | 200 ml tunnis |
| <b>2. nädala infusioon<sup>b</sup> (16 mg/kg)</b>                       | 500 ml | 50 ml tunnis  | 50 ml/h võrra iga tunni järel | 200 ml tunnis |
| <b>Järgmised infusioonid<sup>c</sup> (alates 3. nädalast, 16 mg/kg)</b> | 500 ml | 100 ml tunnis | 50 ml/h võrra iga tunni järel | 200 ml tunnis |

<sup>a</sup> Infusioonikiiruse astmelist suurendamist tohib kaaluda üksnes infusioonireaktsioonide puudumisel.

<sup>b</sup> Lahjendusmahtu 500 ml 16 mg/kg annuse puhul tohib kasutada üksnes tingimusel, et eelmisel nädalal ei esinenud ühtegi infusioonireaktsiooni. Vastasel korral tuleb kasutada lahjendusmahtu 1000 ml.

<sup>c</sup> Järgnevate infusioonide algkiiruse modifitseerimine (100 ml tunnis) (st alates 3. nädalast) on lubatud üksnes tingimusel, et eelmise infusiooni ajal ei esinenud ühtegi infusioonireaktsiooni. Vastasel korral jätkake kasutamist juhiste järgi, mis on tabelis näidatud 2. nädala infusioonikiiruste puhul.

### *Infusioonireaktsioonide ravi*

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

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

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

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

### *Vahelejäänud annus*

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

### *Annuste modifitseerimine*

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

### Soovitatavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks

#### *Infusiooneelsed ravimpreparaadid*

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

- Kortikosteroid (pika või keskmise toimeajaga)
  - Monoteraapia:

Manustada intravenoosselt 100 mg metüülprednisolooni või selle ekvivalenti. Teise infusiooni järgselt võib kortikosteroidi annust vähendada (60 mg metüülprednisolooni suukaudselt või intravenoosselt).

- **Kombinatsioonravi:**  
Manustada 20 mg deksametasooni (või ekvivalenti) enne igakordset DARZALEX'i infusiooni. Kui baasraviskeemi kuuluv spetsiifiline kortikosteroid on deksametasoon, on see deksametasooni raviannus ühtlasi ka DARZALEX'i infusioonipäevade infusioonieelseks ravimpreparaadiks (vt lõik 5.1).  
Enne esimest DARZALEX'i infusiooni manustatakse deksametasooni intravenoosselt. Järgnevate infusioonide eelselt võib kaaluda deksametasooni suukaudset manustamist. DARZALEX'i infusiooni päevadel, kui patsient saab infusioonieelse ravimpreparaadina deksametasooni, ei tohi võtta täiendavat baasravi spetsiifiliste kortikosteroididega (nt prednisoon).
- Antipüreetikumid (suukaudselt 650 kuni 1000 mg paratsetamooli)
- Antihistamiin (suukaudselt või intravenoosselt 25 kuni 50 mg difenhüdramiini või selle ekvivalenti).

#### *Infusioonijärgsed ravimpreparaadid*

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

##### **Monoteraapia:**

Pärast igakordset infusiooni tuleb kahel esimesel infusioonijärgsel päeval (alates infusioonile järgnevast päevast) manustada suukaudset kortikosteroidi (20 mg metüülprednisolooni või ekvivalentne annus keskmise või pika toimeajaga kortikosteroidi vastavalt kohalikele normidele).

##### **Kombinatsioonravi:**

Kaaluda suukaudse metüülprednisolooni väikeste annuste ( $\leq 20$  mg) või ekvivalenti manustamist DARZALEX'i infusioonile järgneval päeval. Kui DARZALEX'i infusioonile järgneval päeval manustatakse aga baasravi koosseisus kortikosteroidi (nt deksametasoon, prednisoon), siis ei pruugi täiendavate infusioonijärgsete ravimpreparaatide lisamine olla vajalik (vt lõik 5.1).

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

#### *Vöötohatise (herpes zoster) viiruse reaktivatsiooni profülaktika*

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

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

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

##### *Maksakahjustus*

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

##### *Eakad*

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

##### *Lapsed*

DARZALEX'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

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

#### Infusioonireaktsioonid

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

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

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

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

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

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

#### Neutropeenia/trombotsütopeenia

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

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

#### Daratumumabi mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

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

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

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

#### Mõju täieliku ravivastuse hindamisele

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

#### B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

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

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

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

#### Abiained

Iga 5 ml või 20 ml DARZALEX'i viaal sisaldab vastavalt 0,4 mmol või 1,6 mmol (9,3 mg või 37,3 mg) naatriumi, mis on ligikaudu 0,46% või 1,86% WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna daratumumab on IgG1κ monoklonaalne antikeha, ei ole intaktse daratumumabi renaalne eritumine ja maksaensüümide poolt vahendatud metabolism tõenäoliselt peamised eliminatsiooniteed. Ravimi ainevahetuses osalevate ensüümide individuaalsed erinevused ei mõjuta seega tõenäoliselt daratumumabi eliminatsiooni. Suure afiinsusega seonduvuse tõttu CD38 unikaalse epitoobiga ei mõjuta daratumumab eeldatavasti ravimite metabolismis osalevate ensüümide tasakaalu.

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



#### Daratumumabi mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

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

#### Mõju seerumi proteiinide elektroforeesi ja immunofiksatsiooni testidele

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

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Sünnitamisvõimelised naised/kontratseptsioon

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

#### Rasedus

Puuduvad andmed raseduse või tiinuse ajal daratumumabi kasutamisega seotud riskide hindamiseks. Teadaolevalt läbivad IgG1 monoklonaalsed antikehad platsentaarbarjääri pärast raseduse esimest trimestrit. Seetõttu ei tohi daratumumabi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui leitakse, et ravist saadav kasu naisele kaalub üles võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb teda informeerida võimalikest riskidest lootele.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas daratumumab eritub inimese või looma rinnapiima.

Ema IgG eritub inimese rinnapiima, kuid ei jõua neonataalsesse ja vastsündinu/imiku vereringesse märkimisväärses kogustes, sest lõhustub seedetraktis ja ei imendu.

Daratumumabi mõju vastsündinule/imikule on teadmata. Tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada ravi DARZALEX'iga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ -l patsientidest) olid IR-d, kurnatus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, pürektsia, düspnoe, kõha, neutropeenia, trombotsütopeenia,

anemia, perifeersed tursed, asteenia, perifeerne sensoorne neuropaatia ja ülemiste hingamisteede infektsioon. Tõsisteks kõrvaltoimeteks olid sepsis, pneumoonia, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kopsuturse, gripp, pürektsia, dehüdratsioon, kõhulahtisus ja kodade virvendus.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

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

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

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

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

| Organsüsteemi klass                             | Kõrvaltoime                                     | Esinemissagedus | Esinemus (%) |            |
|---|---|-----------------|--------------|------------|
|   |   |                 | Kõik astmed  | 3.-4. aste |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>         | Ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>a</sup> | Väga sage       | 41           | 3          |
|   | Bronhiit <sup>a</sup>                           |                 | 17           | 2          |
|   | Pneumoonia <sup>a</sup>                         |                 | 16           | 10         |
|   | Kuseteede infektsioon                           | Sage            | 8            | 1          |
|   | Gripp   |                 | 5            | 1*         |
|   | Sepsis <sup>a</sup>                             |                 | 4            | 4          |
|   | Tsütomegaloviiruse infektsioon <sup>a</sup>     |                 | 1            | <1*        |
| B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon <sup>b</sup> | Aeg-ajalt                                       | -               | -            |            |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>             | Neutropeenia <sup>a</sup>                       | Väga sage       | 44           | 39         |
|   | Trombotsütopeenia <sup>a</sup>                  |                 | 31           | 19         |
|   | Aneemia <sup>a</sup>                            |                 | 27           | 12         |
|   | Lümfopeenia <sup>a</sup>                        |                 | 14           | 11         |
|   | Leukopeenia <sup>a</sup>                        |                 | 12           | 6          |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                    | Anafülaktiline reaktsioon <sup>b</sup>          | Harv            | -            | -          |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>           | Vähenenud söögiisu                              | Väga sage       | 12           | 1          |
|   | Hüperglükeemia                                  | Sage            | 7            | 3          |
|   | Hüpokaltseemia                                  |                 | 6            | 1          |
|   | Dehüdratsioon                                   |                 | 3            | 1*         |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                     | Perifeerne sensoorne neuropaatia                | Väga sage       | 32           | 3          |
|   | Peavalu   |                 | 12           | <1*        |
|   | Paresteesia                                     |                 | 11           | <1         |
|   | Sünkoop   | Sage            | 2            | 2*         |
| <b>Südame häired</b>                            | Kodade virvendus                                | Sage            | 4            | 1          |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                      | Hüpertensioon <sup>a</sup>                      | Väga sage       | 10           | 5          |

|   |                                   |           |    |     |
|---|-----------------------------------|-----------|----|-----|
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | Köha <sup>a</sup>                 | Väga sage | 25 | <1* |
|   | Düspnoe <sup>a</sup>              |           | 21 | 3   |
|   | Kopsuturse <sup>a</sup>           | Sage      | 1  | <1  |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | Kõhukinnisus                      | Väga sage | 33 | 1   |
|   | Kõhulahtisus                      |           | 32 | 4   |
|   | Iiveldus                          |           | 26 | 2*  |
|   | Oksendamine                       |           | 16 | 1*  |
|   | Pankreatiit <sup>a</sup>          | Sage      | 1  | 1   |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>         | Seljavalu                         | Väga sage | 18 | 2   |
|   | Lihasspasmid                      |           | 14 | <1* |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    | Kurnatus                          | Väga sage | 26 | 4   |
|   | Perifeersed tursed <sup>a</sup>   |           | 26 | 1   |
|   | Püreeksia                         |           | 23 | 2   |
|   | Asteenia                          |           | 21 | 2   |
|   | Külmavärinad                      | Sage      | 9  | <1* |
| <b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>    | Infusioonireaktsioon <sup>c</sup> | Väga sage | 40 | 4   |

\* Mitte 4. astme kõrvaltoime

<sup>a</sup> Tähistab terminite gruppi

<sup>b</sup> Turuletulekujärgne kõrvaltoime

<sup>c</sup> Infusioonireaktsioon hõlmab sümptomeid, mis uurija hinnangul olid infusiooniga seotud, vt allpool

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infusioonireaktsioonid (IR-d)*

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

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

Raskete IR-de hulka kuulusid bronhospasm, düspnoe, kõriturse, kopsuturse, hüpoektsia ja hüpertensioon. Teiste IR-kõrvaltoimete hulka kuulusid ninakinnisus, köha, külmavärinad, kurguärritus, oksendamine ja iiveldus (vt lõik 4.4).

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

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

#### *Infektsioonid*

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Hemolüüs*

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

### Teised patsientide erirühmad

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

### *Eakad patsiendid*

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

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

### Nähud ja sümptomid

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

### Ravi

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC24

#### Toimemehhanism

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

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

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

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

#### Immunogeensus

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Esmaselt diagnoositud hulgimüeloom*

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

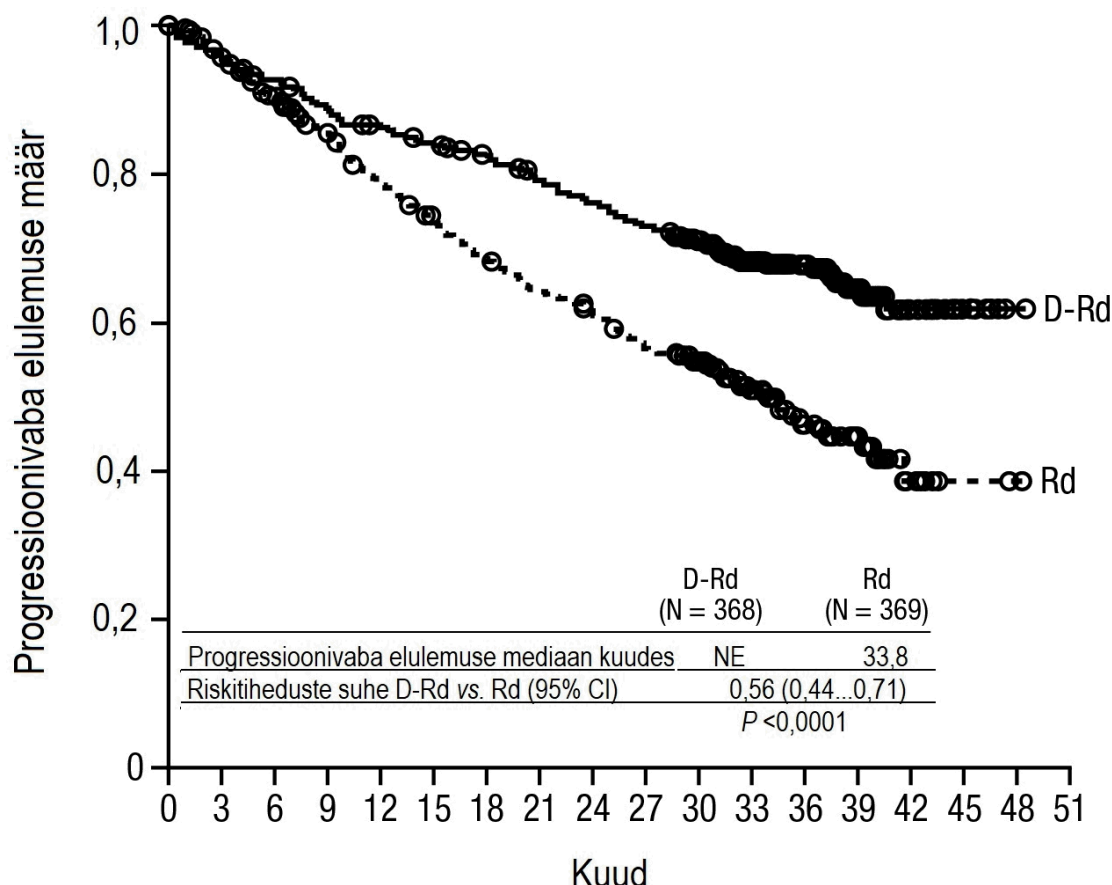
Uuringus MMY3008, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ja ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd) esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga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

määramiseks. Ravi jätkati mõlemas harus kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

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

Uuringus MMY3008 näidati progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemist DRd harus võrreldes Rd haruga; PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 31,9 kuud Rd harus (riskitiheduste suhe, *hazard ratio* [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73;  $p < 0,0001$ ), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski 44%-list vähenemist DRd ravi saanud patsientidel. Uuendatud PFS analüüsi tulemused ligikaudu 9 kuud pärast algset kliinilist hetkeseisu näitasid jätkuvalt PFS paranemist DRd haru patsientidel võrreldes Rd haruga. PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 33,8 kuud Rd harus (HR=0,56; 95% CI: 0,44; 0,71;  $p < 0,0001$ ).

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



Riskipatsientide arv

|      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| Rd   | 369 | 333 | 307 | 280 | 254 | 236 | 219 | 204 | 194 | 177 | 161 | 113 | 64  | 33 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| D-Rd | 368 | 347 | 335 | 320 | 309 | 300 | 290 | 276 | 266 | 256 | 233 | 174 | 131 | 70 | 24 | 7 | 1 | 0 |

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008 on esitatud alljärgnevas tabelis 7.

**Tabel 7: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>c</sup> Põhineb lüvendil 10<sup>-5</sup>

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

<sup>e</sup> p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

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

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

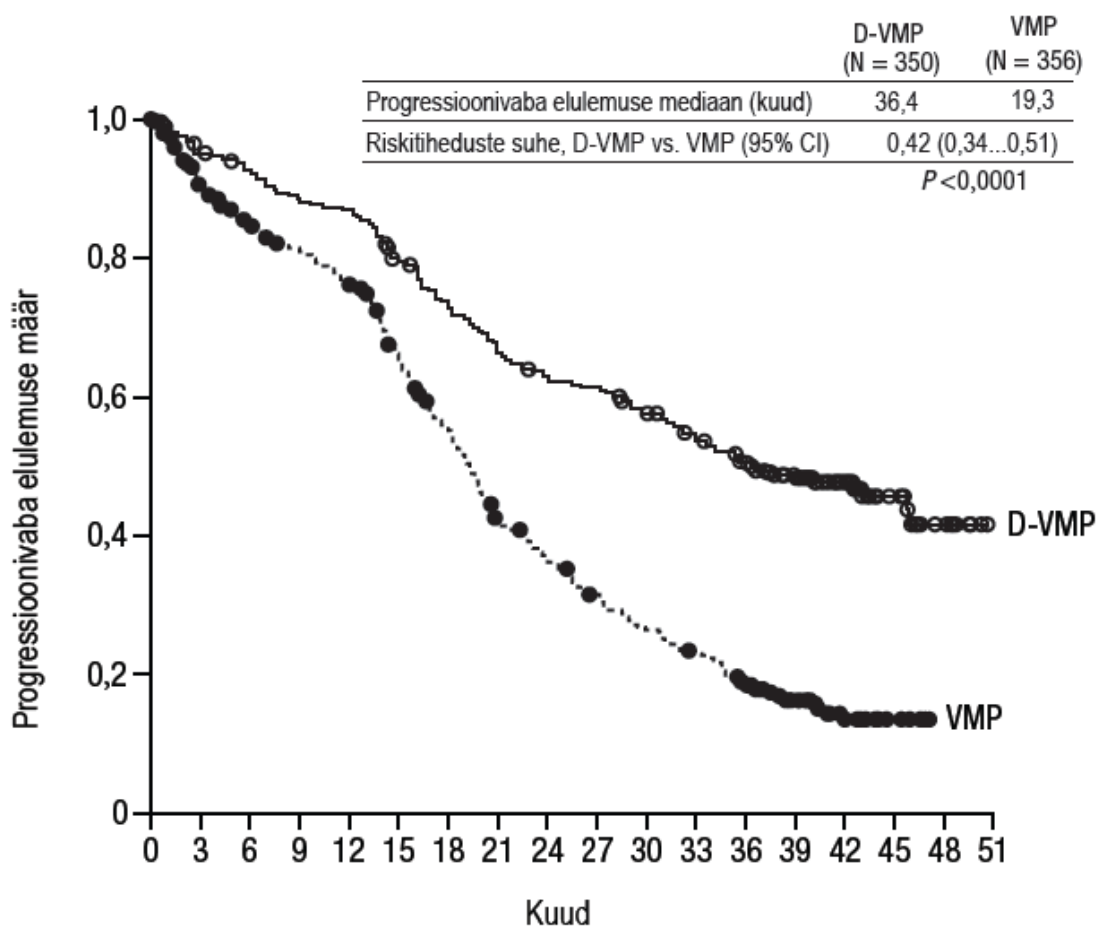
Uuringus MMY3007, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'iga annuses 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP) ja VMP-ravi esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga patsientidel. Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena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

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

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

(HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51; p<0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 58% D-VMP-ga ravitud patsientidel.

**Joonis 2: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3007**



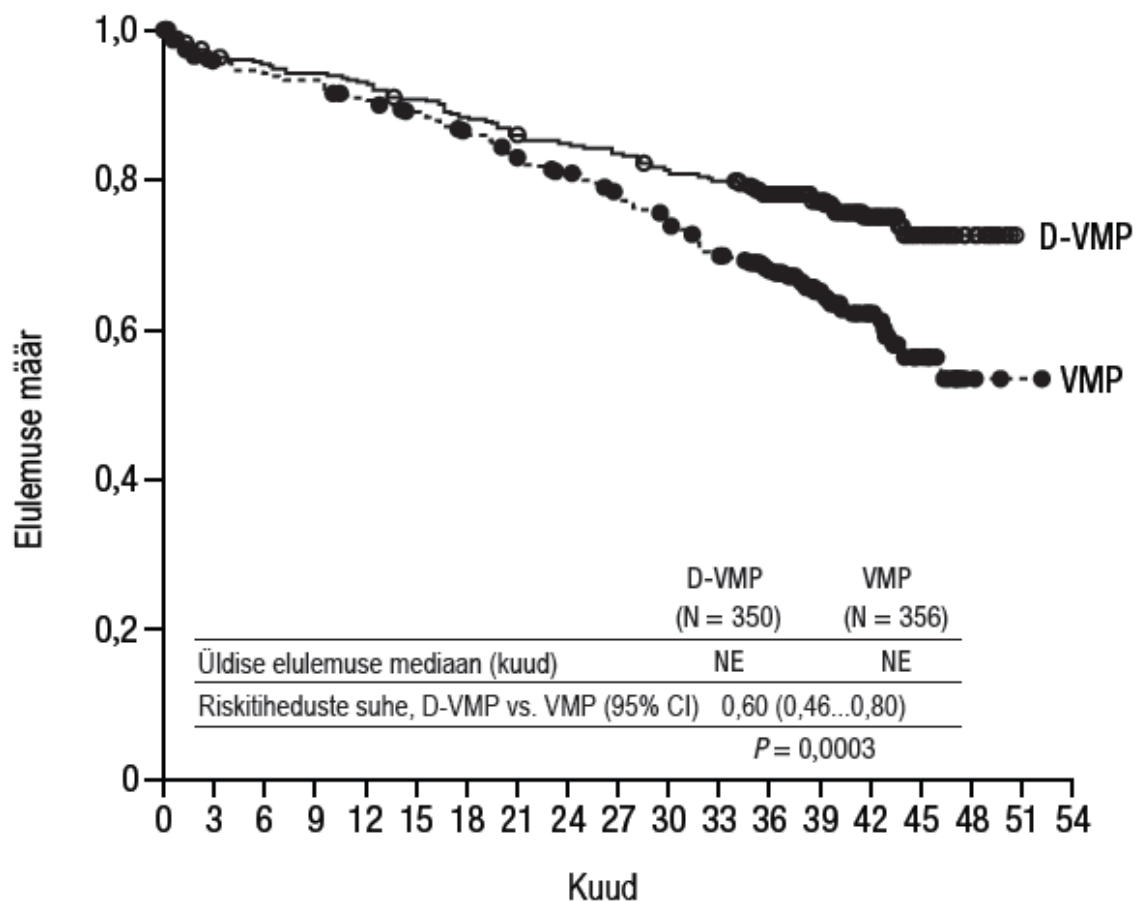
Riskipatsientide arv

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

Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 40 kuud leiti D-VMP puhul paremus üldises elulemuses (OS) võrreldes VMP rühmaga (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), mis esindab 40% surma riski vähenemist patsientidel, kes said ravi D-VMP rühmas. OS mediaani ei saavutatud kummaski rühmas.



Joonis 3: Üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3007



Riskipatsientide arv

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| VMP   | 356 | 331 | 325 | 322 | 312 | 302 | 292 | 278 | 269 | 257 | 242 | 226 | 198 | 132 | 73 | 27 | 3  | 1 | 0 |
| D-VMP | 350 | 330 | 327 | 322 | 318 | 309 | 301 | 292 | 288 | 283 | 275 | 270 | 248 | 171 | 97 | 40 | 12 | 0 | 0 |

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007 on esitatud alljärgnevas tabelis 8.

Tabel 8: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007<sup>a</sup>

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

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

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>c</sup> Põhineb lävendil  $10^{-5}$

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

<sup>e</sup> p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

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

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

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

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

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

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

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

**Tabel 9: Efektiivsustulemused uuringust MMY3006<sup>a</sup>**

|   | D-VTd (n=543)     | VTd (n=542)    | P-väärtus <sup>b</sup> |
|---|-------------------|----------------|------------------------|
| Ravivastuse hindamine 100. päeval pärast transplantatsiooni             |                   |                |                        |
| Range täielik ravivastus (sCR)  | 157 (28,9%)       | 110 (20,3%)    | 0,0010                 |
| CR või parem (sCR+CR)   | 211 (38,9%)       | 141 (26,0%)    | <0,0001                |
| Väga hea osaline ravivastus või parem (sCR+CR+VGPR)                     | 453 (83,4%)       | 423 (78,0%)    |                        |
| MRD negatiivsete määr <sup>c, d</sup> n(%)                              | 346 (63,7%)       | 236 (43,5%)    | <0,0001                |
| 95% CI (%)  | (59,5%; 67,8%)    | (39,3%; 47,8%) |                        |
| Šansside suhe ja 95% CI <sup>e</sup>                                    | 2,27 (1,78; 2,90) |                |                        |
| MRD negatiivsete määr kombinatsioonis CR-ga või parem <sup>c</sup> n(%) | 183 (33,7%)       | 108 (19,9%)    | <0,0001                |
| 95% CI (%)  | (29,7%; 37,9%)    | (16,6%; 23,5%) |                        |
| Šansside suhe ja 95% CI <sup>e</sup>                                    | 2,06 (1,56; 2,72) |                |                        |

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

MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>c</sup> Põhineb lävendil 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Sõltumata ravivastusest IMWG alusel

<sup>e</sup> Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis.

Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud PFS analüüsi tulemused teise randomiseerimise kuupäeva seisuga olid järgmised: HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

#### Retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom

Monoteraapia:

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

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

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

**Tabel 10: IRC poolt hinnatud efektiivsustulemused uuringus MMY2002**

| Efektiivsuse tulemusnäitaja  | DARZALEX 16 mg/kg<br>N=106 |
|--|----------------------------|
| Üldine ravivastuse määr <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] | 31 (29,2)                  |
| 95% CI (%)   | (20,8; 38,9)               |
| Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]                           | 3 (2,8)                    |
| Täielik ravivastus (CR) [n]  | 0                          |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]                         | 10 (9,4)                   |
| Osaline ravivastus (PR) [n (%)]                                    | 18 (17,0)                  |

|  |               |
|--|---------------|
| Kliinilise kasu määr (ORR+MR) [n (%)]        | 36 (34,0)     |
| Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)] | 7,4 (5,5; NE) |
| Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)] | 1 (0,9; 5,6)  |

<sup>1</sup> Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (rahvusvahelise müeloomi töögrupi (International Myeloma Working Group) kriteerium)

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

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

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

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

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

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

Kombinatsioonravi lenalidomiidiga:

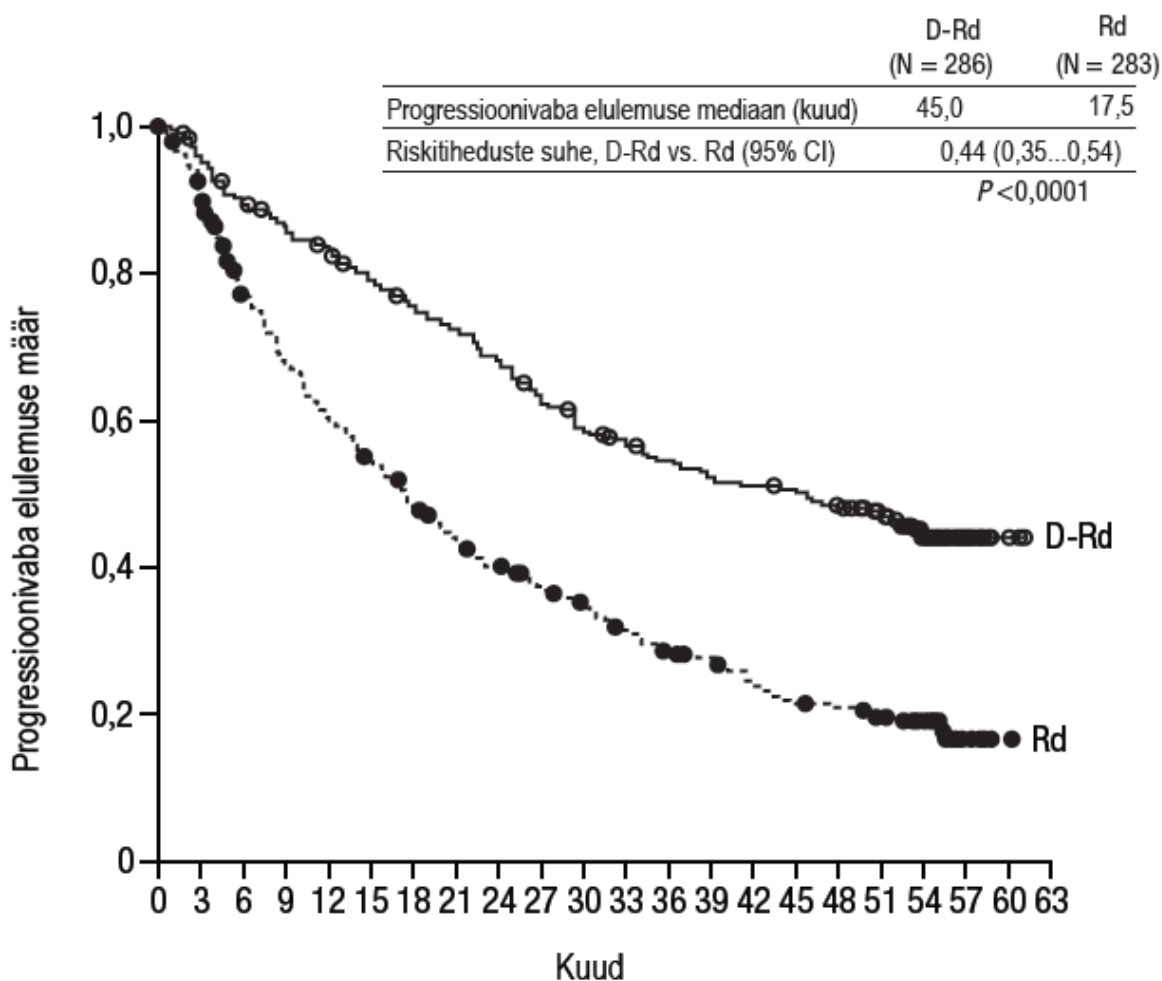
Uuringus MMY3003, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [DARZALEX 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ning ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd)] retsidiveerunud või refraktaarse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

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

PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 13,5 kuud uuringus MMY3003 tõestas paranemist DRd rühmas võrreldes Rd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DRd rühmas ning see oli 18,4 kuud Rd rühmas (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52;  $p < 0,0001$ ). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 55 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DRd rühma patsientidel võrreldes Rd rühmaga. PFS mediaan oli 45,0 kuud DRd rühmas ja 17,5 kuud Rd rühmas (HR=0,44; 95% CI:

0,35; 0,54;  $p < 0,0001$ ), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 56% DRd-ga ravitud patsientidel (vt joonis 4).

**Joonis 4: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3003**



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003 on esitatud alljärgnevas tabelis 11.

**Tabel 11: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003**

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

---

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

<sup>a</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>b</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga  $10^{-5}$

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

<sup>d</sup> p-väärtus on saadud Fischer'i täpsest testist.

Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saanud kummaski ravirühmas. Jälgimisperiodil üldise mediaanse kestusega 13,5 kuud oli OS riskitiheduste suhe 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

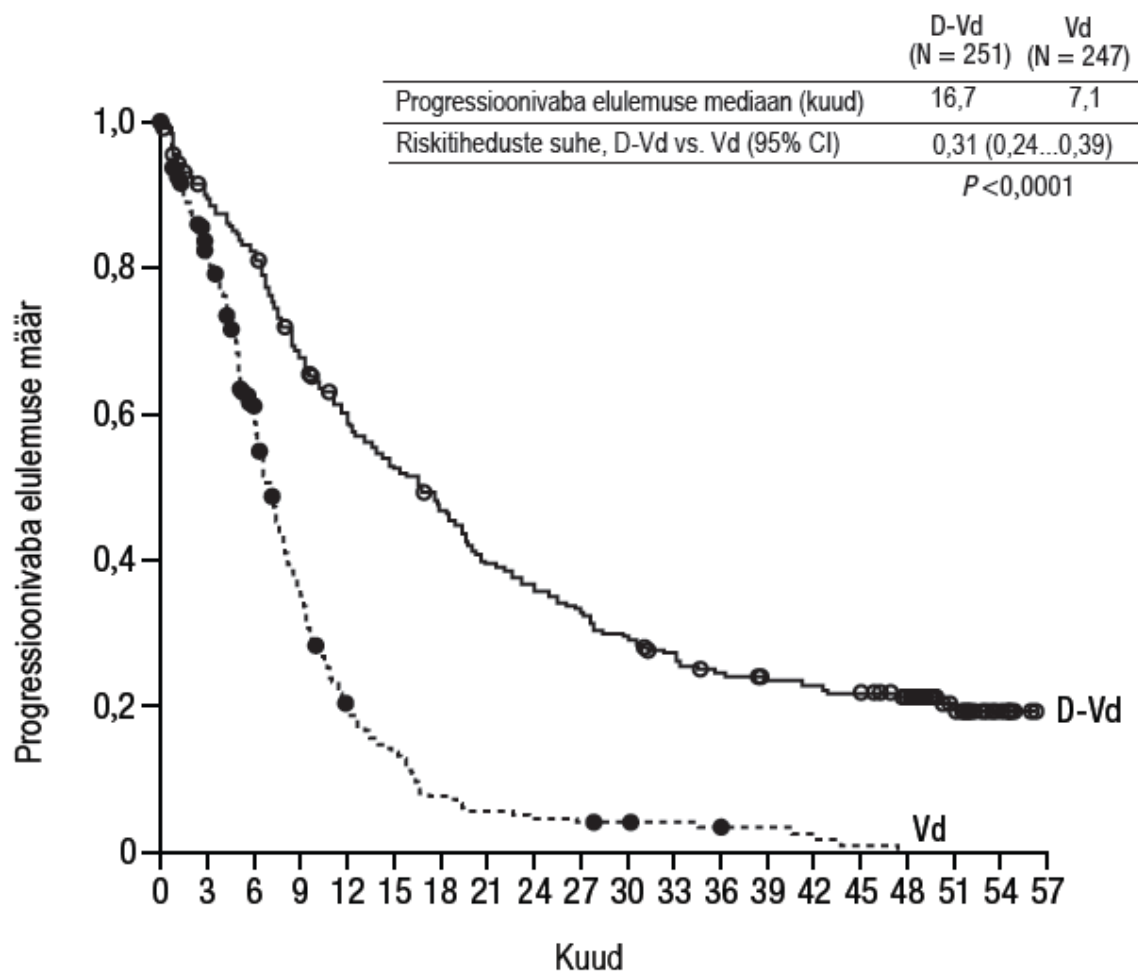
Kombinatsioonravi bortesomiibiga:

Uuringus MMY3004, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [DARZALEX 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Dvd) ning ravi bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd)] retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Bortesomiibi manustati subkutaanse või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul korduvate 21-päevaste (3-nädalaste) ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval, kokku 8 tsükli jooksul. Deksametasooni manustati suukaudselt annuses 20 mg kõigi kaheksa bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval (80 mg nädalas kahel nädalal kolmest bortesomiibi tsükli nädalast) või vähendatud annuses 20 mg nädalas >75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI <18,5, kellel oli halvasti ravile alluv suhkurtõbi või varasem talumatus steroidravi suhtes. DARZALEX'i infusiooni päevadel manustati 20 mg deksametasooni annus infusiooniaelse ravimpreparaadina. DARZALEX'iga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

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

PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperiodiga 7,4 kuud uuringus MMY3004 tõestas paranemist Dvd rühmas võrreldes Vd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud Dvd rühmas ning see oli 7,2 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-väärtus <0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 50 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust Dvd rühma patsientidel võrreldes Vd rühmaga. PFS mediaan oli 16,7 kuud Dvd rühmas ja 7,1 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-väärtus <0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 69% Dvd-ga ravitud patsientidel võrreldes Vd-ga (vt joonis 5).

Joonis 5: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3004



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004 on esitatud alljärgnevas tabelis 12.

**Tabel 12: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004**

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

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

<sup>a</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>b</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga  $10^{-5}$

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

<sup>d</sup> p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saanud kummaski ravirühmas. Jälgimisperiodil üldise mediaanse kestusega 7,4 kuud (95% CI: 0,0; 14,9), oli OS riskitiheduste suhe 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Südame elektrofüsioloogia

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

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

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

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

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

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



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

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

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

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

#### Patsientide erirühmad

##### *Vanus ja sugu*

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

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

##### *Neerukahjustus*

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

##### *Maksakahjustus*

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

##### *Rass*

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

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

#### Kartsinogeensus ja mutageensus

Daratumumabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

#### Reproduktsioonitoksilisus

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

#### Fertiilsus

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape  
Mannitool (E421)  
Polüsorbaat 20  
Naatriumatsetaatrihüdraat  
Naatriumkloriid  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

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

### 6.3 Kõlblikkusaeg

#### Avamata viaalid

24 kuud

#### Pärast lahjendamist

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

### 6.4 Säilitamise eritingimused

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

20 ml kontsentrati I tüüpi klaasist viaalis, millel on elastomeerist kork ja eemaldatava kattega alumiiniumist ümbris. Viaalis on 400 mg daratumumabi. Pakendi suurus: 1 viaal.  
DARZALEX on saadaval ka alustuspakendina, milles on 11 viaali (6 x 5 ml viaali + 5 x 20 ml viaali).

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Valmistage infusioonilahus järgnevalt kirjeldatud viisil, pidades kinni aseptika reeglitest:

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

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX, 1800 mg süstelahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Daratumumab, mis on inimese monoklonaalne IgG1 $\kappa$  antikeha CD38 antigeeni vastu, on toodetud imetaja (hiina hamstri munasarja [CHO]) rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

### Teadaolevat toimet omavad abiained

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Lahus on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollane.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Hulgimüeloom

DARZALEX on näidustatud:

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

#### Kerge ahelaga amüloidoos

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

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

DARZALEX'i tohib manustada tervishoiutöötaja ja esimene annus tuleb manustada keskkonnas, kus on käepärast elustamisvahendid.

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

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

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

### Annustamine

#### *Hulgimüeloom*

#### Annustamisskeem kombinatsioonis lenalidomiidi või pomalidomiidiga (4-nädalase tsükliga raviskeem) ja monoterapia korral

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

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

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

<sup>a</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 7. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 55. nädalal

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

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

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

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

| Ravifaas   | Nädalad                        | Raviskeem                              |
|--|--------------------------------|--|
| Induktsioon  | 1. kuni 8. nädal               | üks kord nädalas (kokku 8 annust)      |
|  | 9. kuni 16. nädal <sup>a</sup> | iga kahe nädala järel (kokku 4 annust) |
| Ravipaus suure annusega kemoteraapia ja ASCT jaoks |                                |  |
| Konsolidatsioon                                    | 1. kuni 8. nädal <sup>b</sup>  | iga kahe nädala järel (kokku 4 annust) |

<sup>a</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal

<sup>b</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 1. nädalal ravi taaslustamisel pärast ASCT-d

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

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

*Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibiga (3-nädalase tsükliga raviskeem)*

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

**Tabel 4: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd) (3-nädalase tsükliga raviskeem)**

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

<sup>a</sup> Iga kolme nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 10. nädalal

<sup>b</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal

Deksametasooni peab manustama annuses 20 mg bortesomiibi esimese 8 ravitsükli päevadel 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 ja 12 või vähendatud annuses 20 mg nädalas >75-aastastele patsientidele, alakaalulistele (KMI

< 18,5), halvasti ravile alluva suhkurtõvega patsientidele või patsientidele, kellel on varasem talumatus steroidravi suhtes.

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

*Kerge ahelaga (amyloid light chain, AL) amüloidoos*

Annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (4-nädalase tsüklilise raviskeemi)

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

**Tabel 5: DARZALEX'i annustamisskeem kombinatsioonis bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga ([VCd]; 4-nädalase tsüklilise raviskeemi)<sup>a</sup> AL amüloidoosi korral**

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

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

<sup>b</sup> Iga kahe nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 9. nädalal

<sup>c</sup> Iga nelja nädala järel manustatava raviskeemi esimene annus manustatakse 25. nädalal

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

*Vahelejäänud annus*

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

*Annuste modifitseerimine*

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

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

Soovitatavad ravimpreparaadid samaaegseks kasutamiseks

*Süste-eelsed ravimpreparaadid*

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

- Kortikosteroid (pika või keskmise toimeajaga)
  - Monoteraapia:  
100 mg metüülprednisolooni või selle ekvivalenti. Teise süste järgselt võib kortikosteroidi annust vähendada 60 mg metüülprednisoloonini.
  - Kombinatsioonravi:  
20 mg deksametasooni (või ekvivalenti) manustatakse enne igakordset DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse süstimist. Kui baasraviskeemi kuuluv spetsiifiline kortikosteroid on deksametasoon, on see deksametasooni raviannus ühtlasi ka DARZALEX'i süstepäevade süste-eelseks ravimpreparaadiks (vt lõik 5.1).



DARZALEX'i manustamise päevadel ei ole vaja võtta täiendavaid baasraviskeemi spetsiifilisi kortikosteroide (nt prednisooni), kui patsient on saanud süste-eelse ravimpreparaadina deksametasooni (või ekvivalenti).

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

#### *Süstejärgsed ravimpreparaadid*

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

- Monoteraapia:

Pärast igakordset infusiooni tuleb kahel esimesel süstejärgsel päeval (alates süstele järgnevast päevast) manustada suukaudset kortikosteroidi (20 mg metüülprednisolooni või ekvivalentne annus keskmise või pika toimeajaga kortikosteroidi vastavalt kohalikele normidele).

- Kombinatsioonravi:

Kaaluda suukaudse metüülprednisolooni väikeste annuste ( $\leq 20$  mg) või ekvivalenti manustamist DARZALEX'i süstele järgneval päeval. Kui DARZALEX'i süstele järgneval päeval manustatakse aga baasraviskeemi spetsiifilist kortikosteroidi (nt deksametasoon, prednisoon), siis ei pruugi täiendavate süstejärgsete ravimpreparaatide lisamine olla vajalik (vt lõik 5.1).

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

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

#### *Vöötohatise (herpes zoster) viiruse reaktivatsiooni profülaktika*

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

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

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

##### *Maksakahjustus*

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

##### *Eakad*

Annuse kohandamist ei peeta vajalikuks (vt lõik 5.2).

##### *Lapsed*

DARZALEX'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

##### *Kehakaal (> 120 kg)*

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

## Manustamisviis

DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Seda tohib manustada ainult subkutaanse süstena kindlaksmääratud annustes. Erilised ettevaatusabinõud enne ravimi manustamist vt lõik 6.6.

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

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

Süstekohti tuleb järjestikustel süstimistel vahetada.

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

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

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

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

#### Infusioonireaktsioonid

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus võib põhjustada raskeid ja/või tõsiseid infusioonireaktsioone (IR), sh anafülaktilisi reaktsioone. Kliinilistes uuringutes esines IR-e ligikaudu 9%-l (74/832) patsientidest. Enamus IR-dest esines pärast esimest sütet ning need olid 1. või 2. astme IR-d. Järgnevate süstetega seoses tekkinud IR-e täheldati 1%-l patsientidest (vt lõik 4.8).

Mediaanaeg IR-de tekkeni pärast DARZALEX'i sütet oli 3,2 tundi (vahemik 0,15...83 tundi). Valdav enamus IR-e tekkis ravipäeval. Hilinenud IR-e esines 1%-l patsientidest.

IR-de nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad respiratoorsed sümptomid, nagu ninakinnisus, kõha, kurguärritus, allergiline riniit, vilisev hingamine, samuti pürektsia, valu rinnus, kihelus, külmavärinad, oksendamise, iiveldus ja hüpotensioon. Esinenud on raskeid reaktsioone, sealhulgas bronhospasm, hüpoksia, düspnoe, hüpertensioon ja tahhükardia (vt lõik 4.8).

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

Et vähendada riski hilist tüüpi IR-de tekkeks, tuleb kõigile patsientidele pärast DARZALEX'i sütet manustada suukaudseid kortikosteroide (vt lõik 4.2). Patsiendid, kellel on anamneesis krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, võivad vajada täiendavate süstejärgsete ravimite manustamist, et kupeerida

hingamisteede komplikatsioone. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel tuleb kaaluda süstejärgsete ravimpreparaatide kasutamist (nt lühi- ja pikatoimelised bronhodilataatorid ja inhaleeritavad kortikosteroidid) (vt lõik 4.2).

#### Neutropeenia/trombotsütopeenia

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

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

#### Mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

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

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

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

#### Mõju täieliku ravivastuse hindamisele

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

#### B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

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

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

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

#### Kehakaal (> 120 kg)

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

#### Abiained

Ravim sisaldab sorbitooli (E420). Harvaesineva päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada (vt lõik 2).

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

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

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

##### Mõju kaudsele antiglobuliintestile (kaudne Coombsi test)

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

##### Mõju seerumi proteiinide elektroforeesi ja immunofiksatsiooni testidele

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Sünnitamisvõimelised naised/kontratseptsioon

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

##### Rasedus

Puuduvad andmed raseduse või tiinuse ajal daratumumabi kasutamisega seotud riskide hindamiseks. Teadaolevalt läbivad IgG1 monoklonaalsed antikehad platsentaarbarjääri pärast raseduse esimest trimestrit. Seetõttu ei tohi daratumumabi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui leitakse, et ravist saadav kasu naisele kaalub üles võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal, tuleb teda informeerida võimalikest riskidest lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas daratumumab eritub inimese või looma piima.

Ema IgG eritub inimese rinnapiima, kuid ei jõua neonataalsesse ja vastündinu/imiku vereringesse märkimisväärtetes kogustes, sest lõhustub seedetraktis ja ei imendu.

Daratumumabi mõju vastsündinule/imikule on teadmata. Tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada ravi DARZALEX'iga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

#### Fertiilsus

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

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 6 on kokku võetud kõrvaltoimed, mis esinesid DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga või intravenoosse ravimvormiga ravitud patsientidel.

Andmed kajastavad DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kasutamist (1800 mg) 639 hulgimüeloomiga (*multiple myeloma*, MM) patsiendil. Andmed hõlmavad 260 patsienti III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (uuring MMY3012), kes said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust monoteerapiana ja 149 patsienti III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (MMY3013), kes said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga (D-Pd). Andmed kajastavad ka kolme avatud kliinilist uuringut, milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kas monoteerapiana (N=31, MMY1004 ja MMY1008) ja MMY2040, milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kombinatsioonis kas bortesomiibi, melfalaani ja prednisooniga (D-VMP, n=67), lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd, n=65) või bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-VRd, n=67). Lisaks kajastavad andmed ekspositsiooni 193 patsiendil, kellel oli esmaselt diagnoositud AL amüloidoos III faasi aktiivse kontrolliga uuringust (uuring AMY3001), milles patsiendid said DARZALEX'i subkutaanset ravimvormi kombinatsioonis bortesomiidi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (D-VCd).

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

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

**Tabel 6: Kõrvaltoimed hulгимüeloomi ja AL amüloidoosiga patsientidel, kes said ravi intravenoosse daratumumabiga või subkutaanse daratumumabiga**

| Organsüsteemi klass                                     | Kõrvaltoime                                     | Esinemissagedus | Esinemus (%) |                 |
|---|---|-----------------|--------------|-----------------|
|   |   |                 | Kõik astmed  | 3.-4. aste      |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                 | Ülemiste hingamisteede infektsioon <sup>a</sup> | Väga sage       | 37           | 2               |
|   | Pneumoonia <sup>a</sup>                         |                 | 17           | 10              |
|   | Bronhiit <sup>a</sup>                           |                 | 14           | 1               |
|   | Kuseteede infektsioon                           | Sage            | 6            | 1               |
|   | Gripp   |                 | 4            | 1 <sup>#</sup>  |
|   | Sepsis <sup>a</sup>                             |                 | 4            | 3               |
|   | Tsütomegaloviiruse infektsioon <sup>a</sup>     | Aeg-ajalt       | <1           | <1 <sup>#</sup> |
|   | B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon <sup>a</sup> |                 | <1           | <1              |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>                     | Neutropeenia <sup>a</sup>                       | Väga sage       | 39           | 33              |
|   | Trombotsütopeenia <sup>a</sup>                  |                 | 29           | 17              |
|   | Aneemia <sup>a</sup>                            |                 | 27           | 12              |
|   | Lümfopeenia <sup>a</sup>                        |                 | 14           | 11              |
|   | Leukopeenia <sup>a</sup>                        |                 | 11           | 6               |
| <b>Immuunsüsteemi häired</b>                            | Anafülaktiline reaktsioon <sup>b</sup>          | Harv            | -            | -               |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>                   | Vähenenud söögiisu                              | Väga sage       | 10           | 1               |
|   | Hüperglükeemia                                  | Sage            | 6            | 3               |
|   | Hüpokaltseemia                                  |                 | 5            | 1               |
|   | Dehüdratsioon                                   |                 | 2            | 1 <sup>#</sup>  |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          | Unetus  | Väga sage       | 15           | 1 <sup>#</sup>  |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             | Perifeerne sensoorne neuropaatia                | Väga sage       | 26           | 3               |
|   | Peavalu   |                 | 10           | <1 <sup>#</sup> |
|   | Pearinglus                                      | Sage            | 9            | <1 <sup>#</sup> |
|   | Paresteesia                                     |                 | 9            | <1              |
|   | Sünkoop   |                 | 3            | 2 <sup>#</sup>  |
| <b>Südame häired</b>                                    | Kodade virvendus                                | Sage            | 3            | 1               |
| <b>Vaskulaarsed häired</b>                              | Hüpertensioon <sup>a</sup>                      | Sage            | 9            | 4               |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> | Köha <sup>a</sup>                               | Väga sage       | 21           | <1 <sup>#</sup> |
|   | Düspnoe <sup>a</sup>                            |                 | 18           | 2               |
|   | Kopsuturse <sup>a</sup>                         | Sage            | 1            | <1              |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               | Kõhulahtisus                                    | Väga sage       | 29           | 4               |
|   | Kõhukinnisus                                    |                 | 28           | 1               |
|   | Iiveldus  |                 | 22           | 1 <sup>#</sup>  |
|   | Oksendamine                                     |                 | 14           | 1 <sup>#</sup>  |
|   | Pankreatiit <sup>a</sup>                        | Sage            | 1            | <1              |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  | Lööve   | Väga sage       | 10           | 1 <sup>#</sup>  |
|   | Kihelus   | Sage            | 6            | <1 <sup>#</sup> |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>         | Seljavalu                                       | Väga sage       | 16           | 2               |
|   | Lihasspasmid                                    |                 | 11           | <1 <sup>#</sup> |
|   | Liigesevalu                                     |                 | 10           | <1 <sup>#</sup> |
|   | Lihaste ja luustiku valu rindkere piirkonnas    | Sage            | 6            | <1 <sup>#</sup> |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    | Kurnatus  | Väga sage       | 23           | 4               |
|   | Perifeersed tursed <sup>a</sup>                 |                 | 22           | 1               |
|   | Püreeksia                                       |                 | 21           | 1               |
|   | Asteenia  |                 | 18           | 2               |
|   | Külmavärinad                                    | Sage            | 8            | <1 <sup>#</sup> |
|   | Süstekoha reaktsioonid <sup>d, e</sup>          |                 | 8            | 0               |

| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Infusioonireaktsioonid <sup>c</sup>    |           |    |                |
|---|--|-----------|----|----------------|
|   | Intravenoosne daratumumab <sup>f</sup> | Väga sage | 39 | 5              |
|   | Subkutaanne daratumumab <sup>e</sup>   | Sage      | 9  | 1 <sup>#</sup> |

<sup>#</sup> Mitte 4. astme kõrvaltoime

<sup>a</sup> Tähistab terminite gruppi.

<sup>b</sup> Põhineb turuletulekujärgsetel kõrvaltoimetel.

<sup>c</sup> Infusioonireaktsioonid hõlmavad sümptomeid, mis uurija hinnangul olid infusiooni/süstega seotud.

<sup>d</sup> Süstekoha reaktsioonid hõlmavad sümptomeid, mis uurijate hinnangul olid daratumumabi süstega seotud.

<sup>e</sup> Esinemissagedus põhineb ainult subkutaanse daratumumabi uuringutel (N=832).

<sup>f</sup> Esinemissagedus põhineb ainult intravenoosse daratumumabi uuringutel (N=2324).

Märkus. Põhineb 3156 hulгимüeloomi ja AL amüloidoosi patsiendil, kes said ravi intravenoosse daratumumabiga või subkutaanse daratumumabiga.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Infusioonireaktsioonid (IR-d)*

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kliinilistes uuringutes (monoteraapia ja kombinatsioonravid; N=832) oli mis tahes astme IR-de esinemissagedus esimese DARZALEX'i süste (1800 mg, 1. nädal) järel 8,2%, 2. nädala süste järel 0,4% ja järgnevate süstete järel 1,1%. 3. astme IR-e esines 0,8% patsientidest. Ühelgi patsiendil ei esinenud 4. astme IR-e.

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

#### *Süstekoha reaktsioonid (SR-d)*

DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi kliinilistes uuringutes (N=832) oli mis tahes astme süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 7,7%. 3. või 4. astme SR-e ei esinenud. Kõige sagedam (> 1%) SR süstekohal oli erüteem.

#### *Infektsioonid*

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

Intravenoosse daratumumabiga kombinatsioonravi saavatel hulгимüeloomiga patsientidel teatati järgnevalt:

3. või 4. astme infektsioonid:

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

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

5. astme (letaalsed) infektsioonid:

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

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

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

3. või 4. astme infektsioonid: DPd: 28%, Pd: 23%

5. astme (letaalsed) infektsioonid: DPd: 5%, Pd: 3%

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

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

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

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

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

### *Hemolüüs*

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

### *Südame häired ja AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia*

Enamikul patsientidest uuringus AMY3001 oli AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia alghetkel (D-VCd 72% vs. VCd 71%). 3. või 4. astme südamehäired esinesid 11% D-VCd patsientidest võrreldes 10%-ga VCd patsientidest, samas kui tõsised südamehäired esinesid vastavalt 16% vs. 13% D-VCd ja VCd patsientidest. Tõsiste südamehäirete, mis esinesid  $\geq 2\%$  patsientidest, hulka kuulusid südamepuudulikkus (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), südameseiskus (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) ja kodade virvendus (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Kõigil D-VCd patsientidel, kellel esinesid tõsised või letaalsed südamehäired, oli alghetkel AL amüloidoosiga seotud kardiomiopaatia. Võrreldes südamehäirete esinemissagedust kahes ravirühmas, tuleb arvesse võtta pikemat mediaanset ravi kestust D-VCd ravirühmas võrreldes VCd ravirühmaga (vastavalt 9,6 kuud vs. 5,3 kuud). Üldiste 3. või 4. astme südamehäirete (vastavalt 1,2 vs. 2,3), südamepuudulikkuse (0,5 vs. 0,6), südameseiskuse (0,1 vs. 0,0) ja kodade virvenduse (0,2 vs. 0,1) ekspositsioonile kohandatud esinemissageduse määrad (patsientide arv, kellel on juht 100 riskiga patsiendi-kuu kohta) olid D-VCd harus võrreldavad VCd haruga.

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

### Teised patsientide erirühmad

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

### *Eakad patsiendid*

Kokku 3549 patsiendist, kes said daratumumabi (n=832 subkutaanselt, n=2717 intravenoosselt) soovitatavas annuses, olid 38% vanuses 65 kuni vähem kui 75 aastat ning 16% olid 75-aastased või vanemad. Vanuse põhjal üldiseid erinevusi efektiivsuses ei täheldatud. Võrreldes nooremate patsientidega oli vanematel patsientidel tõsiste kõrvaltoimete esinemus suurem.

Retsidiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide seas (n=1976) olid kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini eakatel ( $\geq 65$ -aastastel), pneumoonia ja sepsis. Autoloogseks tüvirakkude siirdamiseks mittesobivate esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide (n=777) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime, mis esines sagedamini eakatel ( $\geq 75$ -aastastel), pneumoonia. Esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga patsientide (n=193) seas oli kõige sagedam tõsine kõrvaltoime, mis esines sagedamini eakatel ( $\geq 65$ -aastased), pneumoonia.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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



## 4.9 Üleannustamine

### Nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes üleannustamist ei esinenud.

### Ravi

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

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01XC24

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

### Toimemehhanism

Daratumumab on inimese IgG1 $\kappa$  monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub CD38 proteiiniga. Seda valku ekspresseeritakse mitmesuguste hematoloogiliste pahaloomuliste kasvajate rakkude pinnal, sealhulgas hulgmüeloomi ja AL amüloidoosi klonaalsetel plasmarakkudel, kuid seda valku toodavad ka teist tüüpi rakud ja koed. CD38 proteiinil on mitmeid funktsioone, näiteks retseptorite poolt vahendatud adhesioon, signaliseeriv ja ensümaatiline aktiivsus.

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

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

### Farmakodünaamilised toimed

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

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

### Immunogeensus

Monoteraapia ja kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes subkutaanse daratumumabiga ravitud hulgimüeloomi ja AL amüloidoosiga patsientidel tekkisid vähem kui 1% patsientidest ravitekkese daratumumabi-vastased antikehad.

Hulgimüeloomi ja AL amüloidoosiga patsientidest oli kas monoteraapiat DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga või kombinatsioonravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga saanud patsientidel kliinilistes uuringutes ravitekkeliste mitteneutraliseerivate rHuPH20-vastaste antikehade esinemus 7,3% (55/750). rHuPH20-vastaste antikehade olemasolu ilmselt ei mõjutanud daratumumabi ekspositsiooni. Pärast ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga tekkinud daratumumabi-vastaste või rHuPH20-vastaste antikehade arenemise kliiniline tähendus on teadmata.

### Kliiniline kogemus DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega (subkutaanne ravimvorm)

#### *Monoteraapia – retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom*

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

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

Uuring vastas kaas-põhitulemusnäitajatele, milleks olid üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR) IMWG ravivastuse kriteeriumite järgi (tabel 7) ja maksimaalne annustamiseelne  $C_{min}$  3. tsükli 1. päeval (vt lõik 5.2).

**Tabel 7: Uuringu MMY3012 põhitulemused**

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

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil.

<sup>b</sup> p-väärtus < 0,0001 mittehalevuse hüpoteesi Farrington-Manningi testis.

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

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

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

#### Hulgimüeloomi kombinatsioonravi

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

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

Kokku kaasati 199 patsienti (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Efektiivsustulemused määrati arvutialgoritmiga IMWG kriteeriumite järgi. Uuring vastas põhitulemusnäitajale ORR D-VMP ja D-Rd puhul ja põhitulemusnäitajale VGPR või parem D-VRd puhul (vt tabel 8).

| <b>Tabel 8: Efektiivsustulemused uuringus MMY2040</b>  |                     |                    |                     |
|--|---------------------|--------------------|---------------------|
|  | <b>D-VMP (n=67)</b> | <b>D-Rd (n=65)</b> | <b>D-VRd (n=67)</b> |
| Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup> | 60 (89,6%)          | 61 (93,8%)         | 65 (97,0%)          |
| 90% CI (%)   | (81,3%; 95,0%)      | (86,5%; 97,9%)     | (90,9%; 99,5%)      |
| Range täielik ravivastus (sCR)                         | 13 (19,4%)          | 12 (18,5%)         | 6 (9,0%)            |
| Täielik ravivastus (CR)                                | 19 (28,4%)          | 13 (20,0%)         | 5 (7,5%)            |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR)                     | 20 (29,9%)          | 26 (40,0%)         | 37 (55,2%)          |
| Osaline ravivastus (PR)                                | 8 (11,9%)           | 10 (15,4%)         | 17 (25,4%)          |
|  |                     |                    |                     |
| VGPR või parem (sCR+CR+VGPR)                           | 52 (77,6%)          | 51 (78,5%)         | 48 (71,6%)          |
| 90% CI (%)   | (67,6%; 85,7%)      | (68,4%; 86,5%)     | (61,2%; 80,6%)      |

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

<sup>a</sup> Põhineb ravitud patsientidel

#### Kombinatsioonravi pomalidomiidi ja deksametasooniga (Pd):

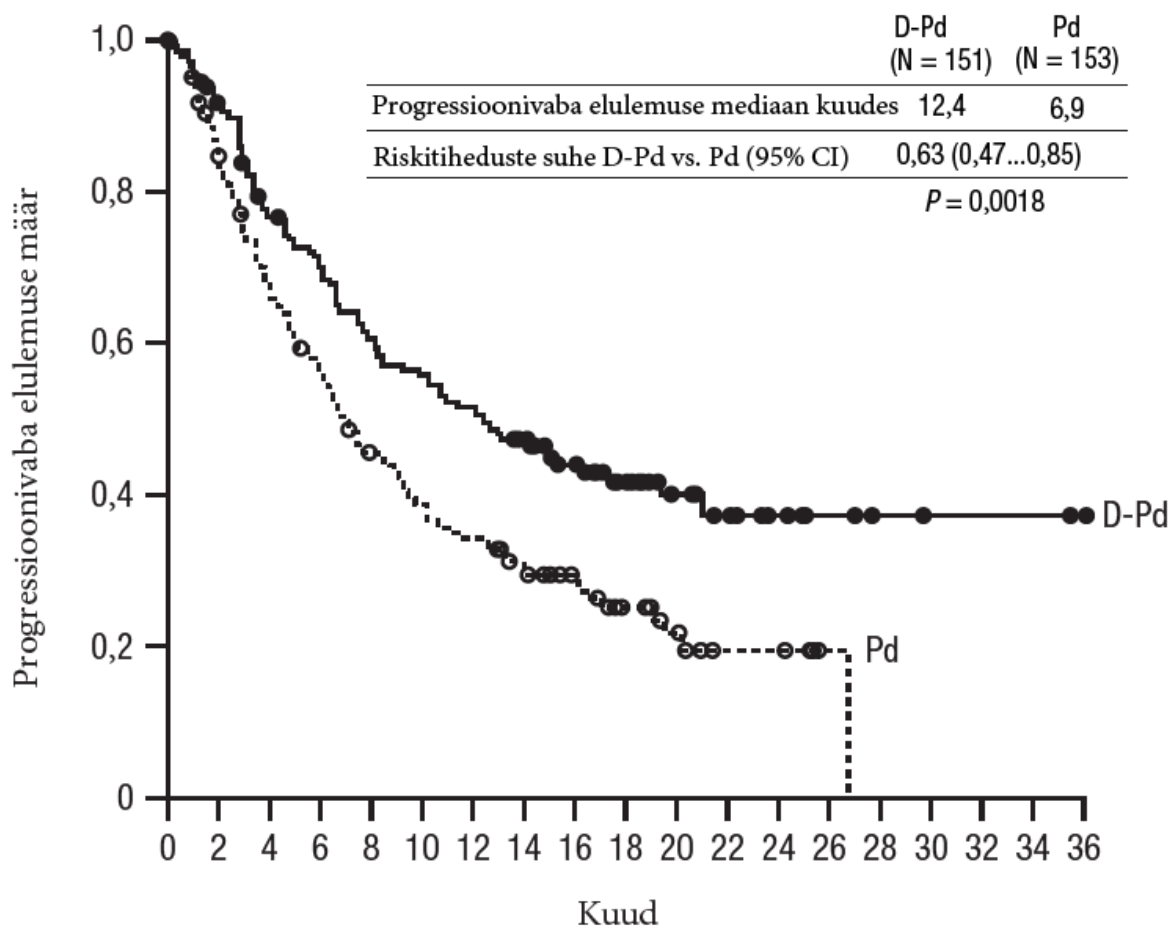
Uuringus MMY3013, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormiga (1800 mg) kombinatsioonis pomalidomiidi ja väikeses

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

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

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

**Joonis 1 Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3013**



Riskipatsientide arv

|      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|---|
| Pd   | 153 | 121 | 93  | 79  | 61 | 52 | 46 | 36 | 27 | 17 | 12 | 5  | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |   |
| D-Pd | 151 | 135 | 111 | 100 | 87 | 80 | 74 | 66 | 48 | 30 | 20 | 12 | 8 | 5 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 |

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3013 on esitatud allpool tabelis 9.

**Tabel 9: Efektiivsustulemused uuringus MMY3013<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii ruut testist, mis on kohandatud stratifitseerimistegurite järgi.

<sup>c</sup> MRD negatiivsuse määr põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil piirväärtusega  $10^{-5}$

<sup>d</sup> p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

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

*Kombinatsioonravi bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga AL amüloidoosiga patsientidel* Uuringus AMY3001, mis oli avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, võrreldi esmaselt diagnoositud süsteemse AL amüloidoosiga patsientide ravi DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) ning bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (D-VCd), raviga eraldi bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooniga (VCd). Randomiseerimine stratifitseeriti AL amüloidoosi Südame Staadiumide Süsteemi (*Cardiac Staging System*) alusel, riikide alusel, mis tüüpiliselt pakuvad autoloogseid tüvirakke (ASCT) AL amüloidoosiga patsientidele, ning neerufunktsiooni alusel.

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

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

Kokku randomiseeriti 388 patsienti: 195 D-VCd harusse ja 193 VCd harusse. Algaseme demograafilised ja haigusega seotud omadused olid kahes ravirühmas sarnased. Enamikul patsientidest (79%) oli lambda-vaba kerge ahelaga haigus. Patsientide vanuse mediaan oli 64 (vahemik 34...87) aastat; seejuures 47% patsientidest olid ≥ 65-aastased; 58% olid meessoost; 76% valgenahalised, 17% asiaadid ja 3% afroameeriklased; 23%-l oli AL amüloidoosi kliiniline südamehaiguse I staadium, 40%-l II staadium, 35%-l IIIA staadium ja 2%-l IIIB staadium. Kõigil patsientidel oli üks mõjutatud elund või enam, ja mõjutatud elundite arvu mediaan oli 2 (vahemik 1...6) ning 66%-l patsientidest oli mõjutatud 2 elundit või enam. Elutähtsate elundite haaratus oli järgmine: 71% süda, 59% neerud ja 8% maks. Uuringust arvati välja 2. astme sensoorse või 1. astme valuliku perifeerse neuropaatiaga patsiendid. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli täieliku hematoloogilise vastuse (*hematologic complete response*, HemCR) määr, nagu on määratud Sõltumatu Läbivaatamiskomisjoni (*Independent Review Committee*) hinnangul Rahvusvaheliste Konsensuskriteeriumide (*International Concensus Criteria*) alusel. Uuringus AMY3001 tõestati HemCR paranemist D-VCd harus võrreldes VCd haruga. Efektiivsustulemused on kokku võetud tabelis 10.

**Tabel 10: Efektiivsustulemused uuringus AMY3001<sup>a</sup>**

|  | <b>D-VCd<br/>(n=195)</b> | <b>VCd<br/>(n=193)</b> | <b>P<br/>väärtus</b> |
|--|--------------------------|------------------------|----------------------|
| Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), n (%)      | 104 (53,3%)              | 35 (18,1%)             | <0,0001 <sup>b</sup> |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR), n (%)              | 49 (25,1%)               | 60 (31,1%)             |                      |
| Osaline ravivastus (PR), n (%)                         | 26 (13,3%)               | 53 (27,5%)             |                      |
| Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), n (%) | 153 (78,5%)              | 95 (49,2%)             | <0,0001 <sup>b</sup> |

|  |                   |                     |
|--|-------------------|---------------------|
| Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemus ( <i>Major organ deterioration progression-free survival</i> , MOD-PFS), riskitiheduste suhe 95% CI <sup>c</sup> | 0,58 (0,36; 0,93) | 0,0211 <sup>d</sup> |
|--|-------------------|---------------------|

D-VCd=daratumumab-bortesomiib-tsöklofosfamiid-deksametasoon; VCd=bortesomiib-tsöklofosfamiid-deksametasoon

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii ruut testist

<sup>c</sup> MOD-PFS on defineeritud kui hematoloogiline progressioon, elutähtsate elundite (süda või neerud) seisundi halvenemine või surm

<sup>d</sup> Nominaalne p-väärtus kaalutud logaritmilise astaktesti pöördvõrdelise tõenäosuse tsenseerimise põhjal

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

Uuringu mediaanne jälgimisperiood oli 11,4 kuud. Elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba elulemuse (MOD-PFS) mediaani ei saavutatud kummagi ravirühma patsientidel.

Üldise elulemuse (OS) andmed ei olnud valmis. Kokku täheldati 56 surma [n=27 (13,8%) D-VCd vs. n=29 (15%) VCd ravirühmas].

#### Kliiniline kogemus daratumumabi infusioonilahuse kontsentratsiooniga (intravenoosne ravimvorm)

##### *Esmaselt diagnoositud hulgemüeloom*

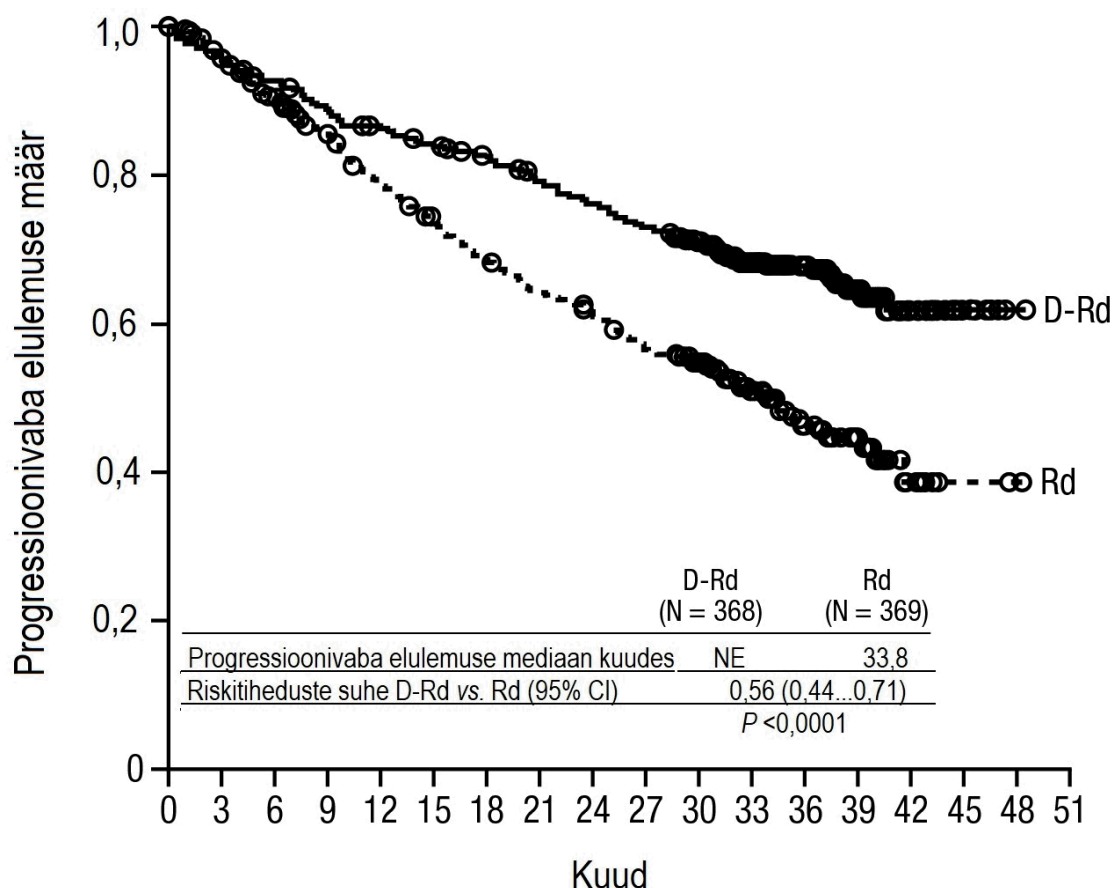
Kombinatsioonravi lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kellele ei sobi autoloogne tüvirakkude siirdamine:

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

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

Uuringus MMY3008 näidati progressioonivaba elulemuse (PFS) paranemist DRd harus võrreldes Rd haruga; PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 31,9 kuud Rd harus (riskitiheduste suhe, *hazard ratio* [HR]=0,56; 95% CI: 0,43; 0,73; p<0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 44% võrra DRd ravi saanud patsientidel. Uuendatud PFS analüüsi tulemused ligikaudu 9 kuud pärast algset kliinilist hetkeseisu näitasid jätkuvalt PFS paranemist DRd harus patsientidel võrreldes Rd haruga. PFS mediaani ei saavutatud DRd harus ja see oli 33,8 kuud Rd harus (HR=0,56; 95% CI: 0,44; 0,71; p<0,0001).

Joonis 2: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3008



Riskipatsientide arv

|      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |   |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|---|---|---|
| Rd   | 369 | 333 | 307 | 280 | 254 | 236 | 219 | 204 | 194 | 177 | 161 | 113 | 64  | 33 | 10 | 2 | 1 | 0 |
| D-Rd | 368 | 347 | 335 | 320 | 309 | 300 | 290 | 276 | 266 | 256 | 233 | 174 | 131 | 70 | 24 | 7 | 1 | 0 |

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008 on esitatud alljärgnevas tabelis 11.

Tabel 11: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3008<sup>a</sup>

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



---

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

- a Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil
- b p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.
- c Põhineb lävendil  $10^{-5}$
- d Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut šansside suhtele stratifitseerimata tabelites. Šansside suhe  $>1$  näitab DRd paremust.
- e p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

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

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

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

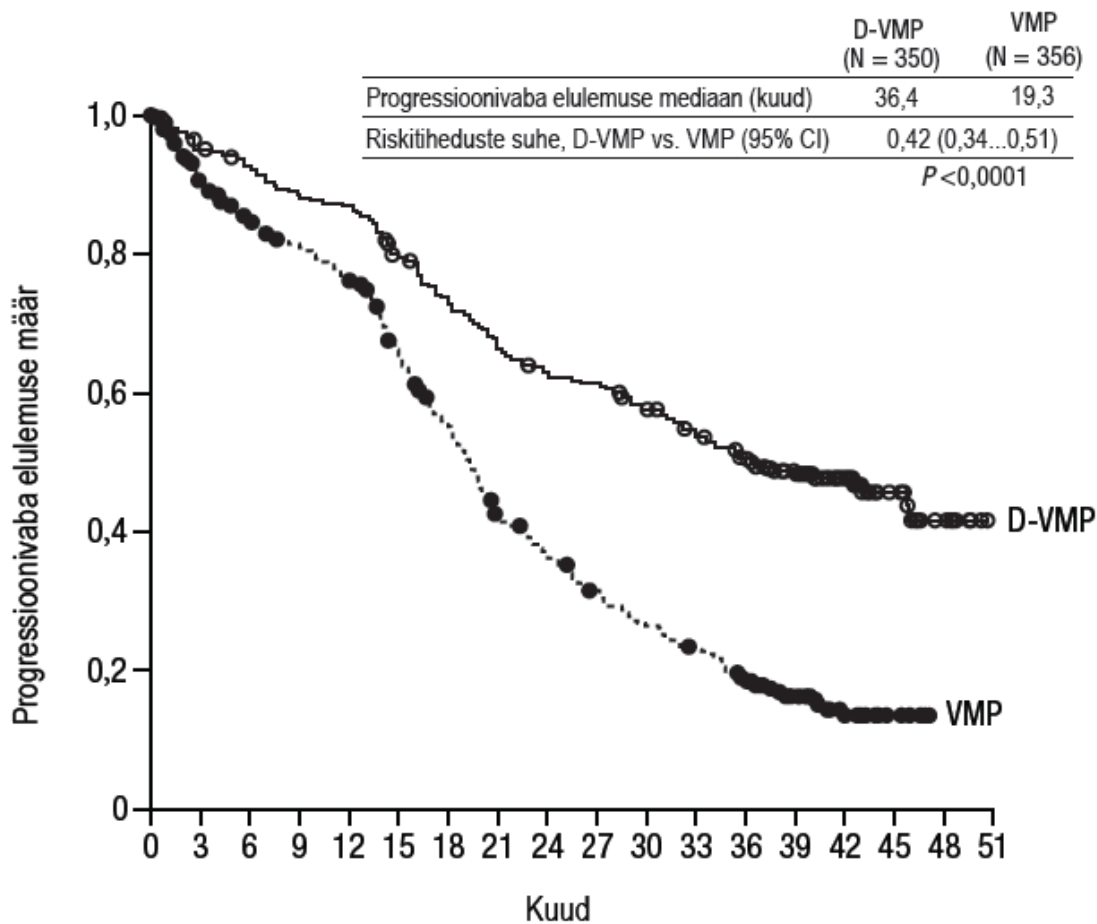
Bortesomiibi manustati subkutaanse süstena annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta kaks korda nädalas esimese 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (1. tsükkel; 8 annust) ning seejärel üks kord nädalas veel kaheksa 6-nädalase tsükli 1., 2., 4. ja 5. nädalal (2. kuni 9. tsükkel; 4 annust tsükli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

Melfalaani annuses 9 mg/m<sup>2</sup> ja prednisooni annuses 60 mg/m<sup>2</sup> manustati suukaudselt üheksa 6-nädalase tsükli 1. kuni 4. päeval (1. kuni 9. tsükkel). Intravenoosse daratumumabiga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

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

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

Joonis 3: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3007

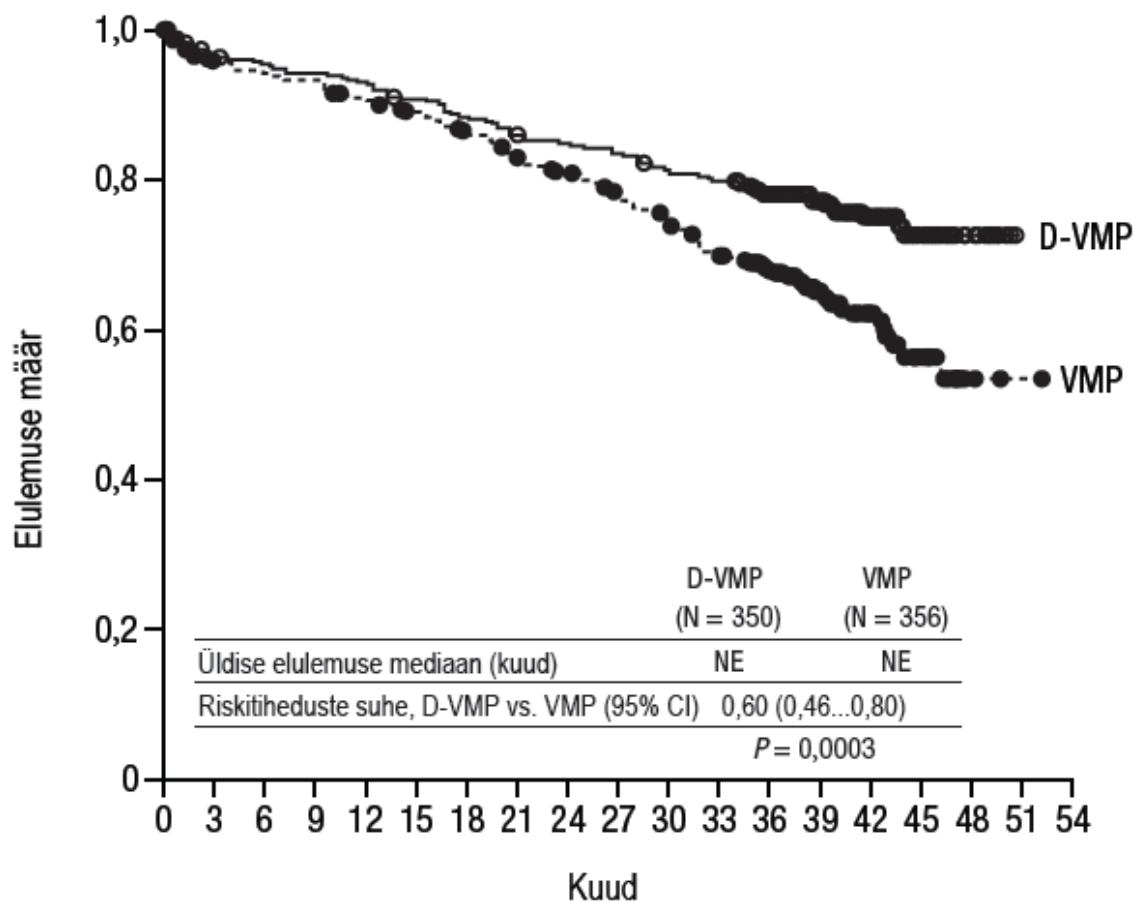


Riskipatsientide arv

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

Pärast jälgimisperioodi mediaaniga 40 kuud leiti D-VMP puhul paremus üldises elulemuses (OS) võrreldes VMP rühmaga (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), mis esindab 40% surma riski vähenemist patsientidel, kes said ravi D-VMP rühmas. OS mediaani ei saavutatud kummaski rühmas.

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



Riskipatsientide arv

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |   |   |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| VMP   | 356 | 331 | 325 | 322 | 312 | 302 | 292 | 278 | 269 | 257 | 242 | 226 | 198 | 132 | 73 | 27 | 3  | 1 | 0 |
| D-VMP | 350 | 330 | 327 | 322 | 318 | 309 | 301 | 292 | 288 | 283 | 275 | 270 | 248 | 171 | 97 | 40 | 12 | 0 | 0 |

Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007 on esitatud alljärgnevas tabelis 12.

Tabel 12: Täiendavad efektiivsustulemused uuringust MMY3007<sup>a</sup>

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

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

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>c</sup> Põhineb lävendil  $10^{-5}$

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

<sup>e</sup> p-väärtus on saadud Ficheri täpsest testist.

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

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

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

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

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

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

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

**Tabel 13: Efektiivsustulemused uuringust MMY3006<sup>a</sup>**

|   | D-VTd (n=543)     | VTd (n=542)    | P-väärtus <sup>b</sup> |
|---|-------------------|----------------|------------------------|
| Ravivastuse hindamine 100. päeval pärast transplantatsiooni             |                   |                |                        |
| Range täielik ravivastus (sCR)  | 157 (28,9%)       | 110 (20,3%)    | 0,0010                 |
| CR või parem (sCR+CR)   | 211 (38,9%)       | 141 (26,0%)    | <0,0001                |
| Väga hea osaline ravivastus või parem (sCR+CR+VGPR)                     | 453 (83,4%)       | 423 (78,0%)    |                        |
| MRD negatiivsete määr <sup>c, d</sup> n(%)                              | 346 (63,7%)       | 236 (43,5%)    | <0,0001                |
| 95% CI (%)  | (59,5%; 67,8%)    | (39,3%; 47,8%) |                        |
| Šansside suhe ja 95% CI <sup>e</sup>                                    | 2,27 (1,78; 2,90) |                |                        |
| MRD negatiivsete määr kombinatsioonis CR-ga või parem <sup>c</sup> n(%) | 183 (33,7%)       | 108 (19,9%)    | <0,0001                |
| 95% CI (%)  | (29,7%; 37,9%)    | (16,6%; 23,5%) |                        |
| Šansside suhe ja 95% CI <sup>e</sup>                                    | 2,06 (1,56; 2,72) |                |                        |

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

MRD=minimaalne residuaalne haigus; CI=usaldusintervall

<sup>a</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil

<sup>b</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>c</sup> Põhineb lävendil 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Sõltumata ravivastusest IMWG alusel

<sup>e</sup> Kasutatud on Mantel-Haenszel hinnangut ühisele šansside suhtele stratifitseeritud tabelis.

Teisel randomiseerimisel daratumumabi säilitusravi rühma randomiseeritud patsientide tsenseerimisel saadud PFS analüüsi tulemused teise randomiseerimise kuupäeva seisuga olid järgmised: HR=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005.

#### Retsidiveerunud/refraktaarne hulgimüeloom

Monoteraapia:

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

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

Eelnevalt kavandatud vaheanalüüsi andmed, mis põhinevad sõltumatu hindamiskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul, on esitatud allpool tabelis 14.

**Tabel 14: IRC poolt hinnatud efektiivsustulemused uuringus MMY2002**

| Efektiivsuse tulemusnäitaja  | Intravenoosne daratumumab<br>16 mg/kg<br>N=106 |
|--|--|
| Üldine ravivastuse määr <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] | 31 (29,2)                                      |
| 95% CI (%)   | (20,8; 38,9)                                   |
| Rangelt täielik ravivastus (sCR) [n (%)]                           | 3 (2,8)  |
| Täielik ravivastus (CR) [n]  | 0  |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR) [n (%)]                         | 10 (9,4)                                       |

|  |               |
|--|---------------|
| Osaline ravivastus (PR) [n (%)]              | 18 (17,0)     |
| Kliinilise kasu määr (ORR+MR) [n (%)]        | 36 (34,0)     |
| Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)] | 7,4 (5,5; NE) |
| Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (vahemik)] | 1 (0,9; 5,6)  |

<sup>1</sup> Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja (rahvusvahelise müeloomi töögrupi (*International Myeloma Working Group*) kriteerium)

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

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

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

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

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

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

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

Kombinatsioonravi lenalidomiidiga:

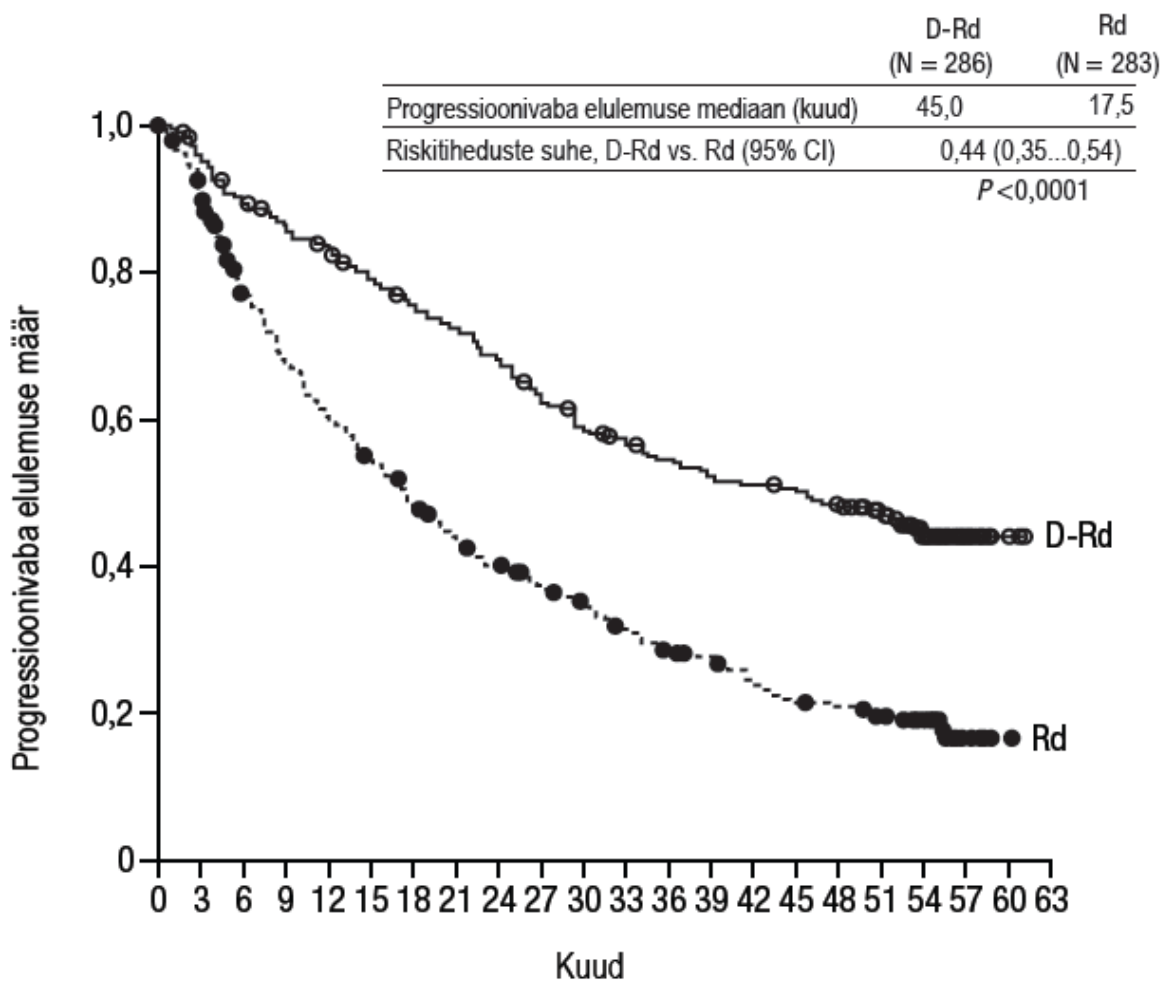
Uuringus MMY3003, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [intravenoosne daratumumab 16 mg/kg kombinatsioonis lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (DRd) ning ravi lenalidomiidi ja väikeses annuses deksametasooniga (Rd)] retsidiveerunud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

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

PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperioodiga 13,5 kuud uuringus MMY3003 tõestas paranemist DRd rühmas võrreldes Rd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DRd rühmas ning see oli 18,4 kuud Rd rühmas (HR=0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; p<0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 55 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DRd rühma patsientidel võrreldes

Rd rühmaga. PFS mediaan oli 45,0 kuud DRd rühmas ja 17,5 kuud Rd rühmas (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p<0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 56% DRd-ga ravitud patsientidel (vt joonis 5).

**Joonis 5: Progressioonivaba elulemuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3003**



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003 on esitatud alljärgnevas tabelis 15.

**Tabel 15: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3003**

| Hinnatava ravivastusega patsientide arv      | DRd (n=281)    | Rd (n=276)      |
|--|----------------|-----------------|
| Üldine ravivastus (sCR+CR+VGPR+PR)<br>n(%)   | 261 (92,9)     | 211 (76,4)      |
| p-väärtus <sup>a</sup>                       | <0,0001        |                 |
| Rangelt täielik ravivastus (sCR)             | 51 (18,1)      | 20 (7,2)        |
| Täielik ravivastus (CR)                      | 70 (24,9)      | 33 (12,0)       |
| Väga hea osaline ravivastus (VGPR)           | 92 (32,7)      | 69 (25,0)       |
| Osaline ravivastus (PR)                      | 48 (17,1)      | 89 (32,2)       |
| Mediaanne aeg ravivastuseni [kuud (95% CI)]  | 1,0 (1,0; 1,1) | 1,3 (1,1; 1,9)  |
| Ravivastuse mediaanne kestus [kuud (95% CI)] | NE (NE; NE)    | 17,4 (17,4; NE) |

|   |                    |                |
|---|--------------------|----------------|
| MRD negatiivsete määr (95% CI) <sup>b</sup> (%) | 21,0 (16,4; 26,2)  | 2,8 (1,2; 5,5) |
| Šansside suhe ja 95% CI <sup>c</sup>            | 9,31 (4,31; 20,09) |                |
| P-väärtus <sup>d</sup>                          | <0,0001            |                |

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

<sup>a</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>b</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga  $10^{-5}$

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

<sup>d</sup> p-väärtus on saadud Fischer'i täpsest testist.

Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saanud kummaski ravirühmas. Jälgimisperiodil üldise mediaanse kestusega 13,5 kuud oli OS riskitiheduste suhe 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

Kombinatsioonravi bortesomiibiga:

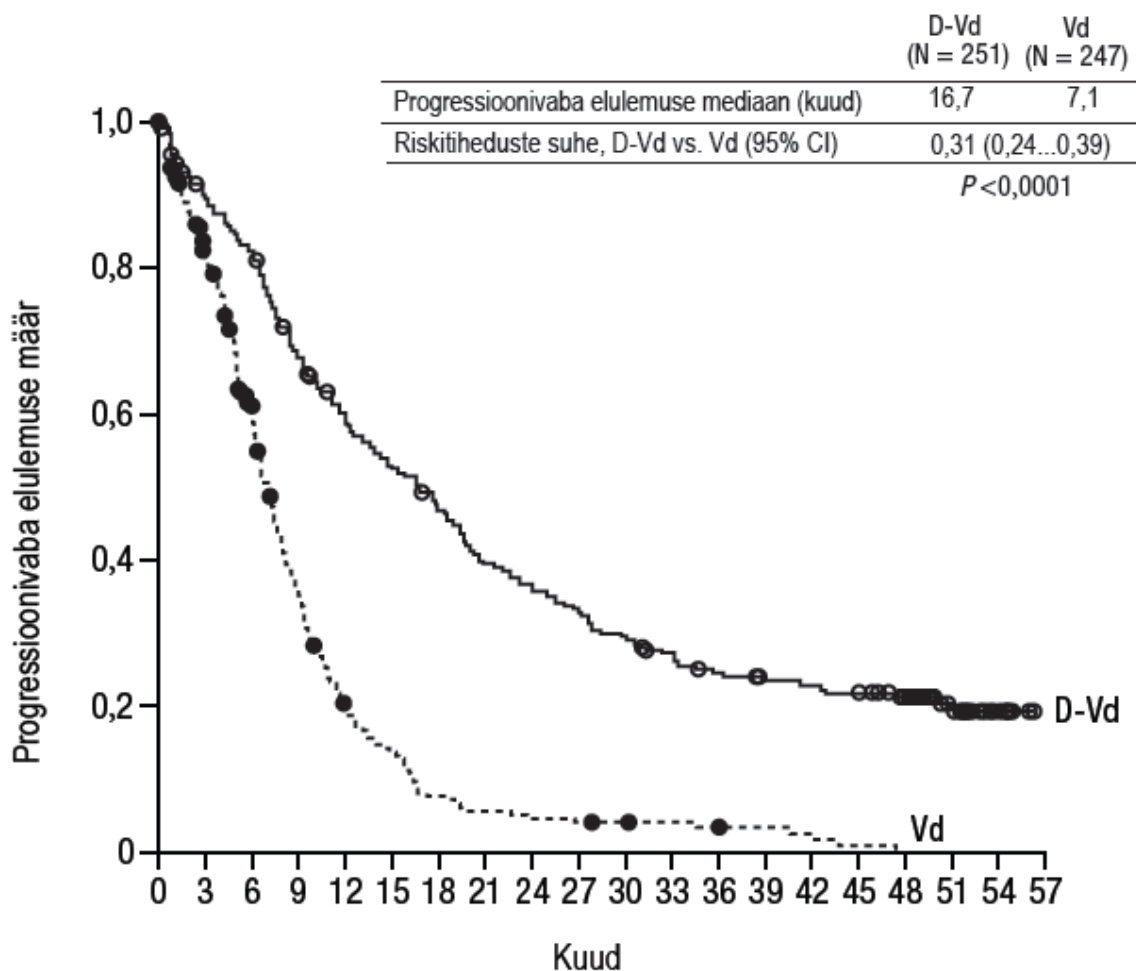
Uuringus MMY3004, mis oli avatud randomiseeritud aktiivse kontrolliga III faasi uuring, võrreldi kahte kombinatsioonravi [intravenoosne daratumumab 16 mg/kg kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd) ning ravi bortesomiibi ja deksametasooniga (Vd)] retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühte eelnevat ravi. Bortesomiibi manustati subkutaanse või intravenoosse süstena annuses 1,3 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta kaks korda nädalas kahe nädala jooksul korduvate 21-päevaste (3-nädalaste) ravitsükli 1., 4., 8. ja 11. päeval, kokku 8 tsükli jooksul. Deksametasooni manustati suukaudselt annuses 20 mg kõigi kaheksa bortesomiibi ravitsükli 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. ja 12. päeval (80 mg nädalas kahel nädalal kolmest bortesomiibi tsükli nädalast) või vähendatud annuses 20 mg nädalas >75-aastastele patsientidele või patsientidele, kelle KMI <18,5, kellel oli halvasti ravile alluv suhkurtõbi või varasem talumatus steroidravi suhtes. Intravenoosse daratumumabi infusiooni päevadel manustati 20 mg deksametasooni annus infusiooniaelse ravimpreparaadina. Intravenoosse daratumumabiga jätkati ravi kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilise toime tekkeni.

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

PFS esmane analüüs mediaanse jälgimisperiodiga 7,4 kuud uuringus MMY3004 tõestas paranemist DVd rühmas võrreldes Vd rühmaga; PFS mediaani ei saavutatud DVd rühmas ning see oli 7,2 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-väärtus <0,0001). Uuendatud PFS analüüsi tulemused pärast jälgimisaega mediaaniga 50 kuud näitasid jätkuvalt PFS paremust DVd rühma patsientidel võrreldes Vd rühmaga. PFS mediaan oli 16,7 kuud DVd rühmas ja 7,1 kuud Vd rühmas (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-väärtus <0,0001), mis näitab haiguse progressiooni või surma riski vähenemist 69% DVd-ga ravitud patsientidel võrreldes Vd-ga (vt joonis 6).



Joonis 6: Progressioonivaba elumuse (PFS) Kaplan-Meieri kõver uuringus MMY3004



Riskipatsientide arv

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

Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004 on esitatud alljärgnevas tabelis 16.

**Tabel 16: Täiendavad efektiivsustulemused uuringus MMY3004**

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

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

<sup>a</sup> p-väärtus on saadud Cochran Mantel-Haenszel hii-ruut testist.

<sup>b</sup> Põhineb ravikavatsuslikul populatsioonil, lävendiga  $10^{-5}$

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

<sup>d</sup> p-väärtus on saadud Fisher'i täpsest testist.

Üldise elulemuse (OS) mediaan ei saanud kummaski ravirühmas. Jälgimisperiodil üldise mediaanse kestusega 7,4 kuud (95% CI: 0,0; 14,9), oli OS riskitiheduste suhe 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Südame elektrofüsioloogia

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

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

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

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

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

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

### Imendumine ja jaotumine

Hulгимüeloomiga patsientidel on soovitatava annusega 1800 mg DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse absoluutne biosaadavus 69%, imendumiskiirusega 0,012 tundi<sup>1</sup>, maksimaalne kontsentratsioon saabub 70...72 tunniga ( $T_{max}$ ). AL amüloidoosi patsientidel ei hinnatud soovitatava annuse 1800 mg kasutamisel absoluutset biosaadavust, imendumiskiiruse konstant oli 0,77 päeva<sup>1</sup> (8,31% CV) ja maksimaalsed kontsentratsioonid saabusid 3. päeval.

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

#### Metabolism ja eritumine

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

Populatsiooni FK analüüs viidi läbi andmetega, mis saadi DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse monoterapia ja kombinatsioonravi kohta hulgimüeloomi uuringutes, ja ennustatavad FK ekspositsioonid on kokku võetud tabelis 17.

**Tabel 17: Daratumumabi ekspositsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) või intravenoosse daratumumabi (16 mg/kg) manustamist monoterapiana hulgimüeloomiga patsientidele**

| FK omadused                         | Tsüklid   | subkutaanne daratumumab<br>Mediaan (5., 95. protsentil) | intravenoosne daratumumab<br>Mediaan (5., 95. protsentil) |
|-------------------------------------|---|---|---|
| $C_{min}$ (µg/ml)                   | 1. tsükel, esimene iganädalane annus                                    | 123 (36; 220)   | 112 (43; 168)   |
|                                     | 2. tsükel, viimane iganädalane annus<br>(3. tsükli 1. päeva $C_{min}$ ) | 563 (177; 1063)   | 472 (144; 809)  |
| $C_{max}$ (µg/ml)                   | 1. tsükel, esimene iganädalane annus                                    | 132 (54; 228)   | 256 (173; 327)  |
|                                     | 2. tsükel, viimane iganädalane annus                                    | 592 (234; 1114)   | 688 (369; 1061)   |
| $AUC_{0...7}$ päeva<br>(µg/ml•päev) | 1. tsükel, esimene iganädalane annus                                    | 720 (293; 1274)   | 1187 (773; 1619)  |
|                                     | 2. tsükel, viimane iganädalane annus                                    | 4017 (1515; 7564)                                       | 4019 (1740; 6370)   |

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

**Tabel 18: Daratumumabi ekspositsioonid pärast DARZALEX'i subkutaanse ravimvormi (1800 mg) manustamist AL amüloidoosiga patsientidele**

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

## Patsientide erirühmad

### *Vanus ja sugu*

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

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

### *Neerukahjustus*

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

### *Maksakahjustus*

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

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

### *Rass*

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

### *Kehakaal*

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

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

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Daratumumabi kartsinogeense potentsiaali hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Rekombinantne inimese hüaluronidaas (rHuPH20)

L-histidiin

L-histidiinvesinikkloriidmonohüdraat

L-metioniin

Polüsorbaat 20

Sorbitool (E420)

Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

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

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Avamata viaal

1 aasta

Kõlblikkusaja kestel võib läbistamata korgiga viaale säilitada toatemperatuuril ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) ühekordse ajaperioodi jooksul kestusega kuni 24 tundi. Kui ravimpreparaat on külmkapist välja võetud, ei tohi seda külmkappi tagasi panna (vt lõik 6.6).

Ettevalmistatud süstal

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 4 tunni jooksul toatemperatuuril kuni  $30^{\circ}\text{C}$  ( $86^{\circ}\text{F}$ ) ja tubases valguses. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis ( $2^{\circ}\text{C}$ ... $8^{\circ}\text{C}$ ).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avatud ravimpreparaadi säilitamistingimused (vt lõik 6.3).

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

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

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

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

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse viaal tuleb külmkapist (2°C...8°C) välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (15°C...30°C). Läbistamata korgiga viaali võib toatemperatuuril ja tubases valguses säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult. Mitte loksutada.

Annustamissüstal valmistada ette kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Viaalist süstlasse tõmmatud DARZALEX'i subkutaanset süstelahust säilitada kuni 4 tundi toatemperatuuril ja tubases valguses (vt lõik 6.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1101/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

## **II LISA**

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

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

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Iirimaa

Samsung Biologics Co, LTD  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987  
Korea Vabariik

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle 1  
Hillerod, 3400  
Taani (DNK)

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

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

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

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



Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

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

**Koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele ja vereteenistustele** peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

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

**Juhised tervishoiutöötajatele ja vereteenistustele** peavad sisaldama järgmisi võtmelemente:

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

**Patsiendi hoiatuskaart** peab sisaldama järgmisi võtmelemente:

- Hoiatav sõnum tervishoiutöötajatele, kes mis tahes ajahetkel osutavad patsiendile arstiabi, kaasa arvatud erakorralise abi tingimustes, et patsient saab ravi DARZALEX'iga (daratumumabiga) ning et see ravi on seotud olulise tuvastatud riskiga [mõju vere tüpiseerimisele (väikesed antigeenid) (positiivne kaudne Coombsi test)], mis võib püsida kuni 6 kuud pärast selle ravimi

viimast infusiooni; samuti selge märkus, et patsient peab seda hoiatuskaarti endaga kaasas kandma, kuni ravi lõpetamisest on möödunud 6 kuud;

- DARZALEX'i (daratumumabi) raviks määratud isiku kontaktandmed;
- Viide vajadusele lugeda pakendi infolehte (PL).

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

| <b>Kirjeldus</b>  | <b>Kuupäev</b>        |
|---|-----------------------|
| Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring: Selleks et täiendavalt hinnata subkutaanse daratumumabi ravi efektiivsust kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud süsteemse kerge ahelaga ( <i>amyloid light chain, AL</i> ) amüloidoosiga täiskasvanud patsientidel, peab müügiloa hoidja esitama uuringu AMY3001 lõplikud OS tulemused. | 3. kvartal<br>2025. a |

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### 11 PAKENDIST KOOSNEVA ALUSTUSPAKENDI KARP (SINISE RAAMIGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*daratumumabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, mannitool (E421), polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1101/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*daratumumabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, mannitool (E421), polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1101/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
*daratumumabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

#### 3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, mannitool (E421), polüsorbaat 20, naatriumatsetaatrihüdraat, naatriumkloriid, süstevesi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal, 100 mg/5 ml  
1 viaal, 400 mg/20 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

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

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

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks aktsepteeritud.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

VIAAL

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

DARZALEX 20 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

*daratumumabum*

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DARZALEX 1800 mg süstelahus  
*daratumumabum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

### 3. ABIAINED

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

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus  
1 viaal

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
**Ainult subkutaanseks kasutamiseks**

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Mitte loksutada.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.  
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1101/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

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

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

DARZALEX 1800 mg süstelahus  
*daratumumabum*  
**Subkutaanne**

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

15 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

#### Infolehe sisukord

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

### 1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse

#### Mis ravim on DARZALEX

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

#### Milleks DARZALEX'i kasutatakse

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

### 2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist

#### DARZALEX'i ei tohi teile manustada

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

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

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

#### Infusioonireaktsioonid

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

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



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

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

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

#### Vererakkude arvu vähenemine

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

#### Vereülekanded

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

#### B-hepatiit

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

#### **Lapsed ja noorukid**

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

#### **Muud ravimid ja DARZALEX**

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

#### **Rasedus**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne DARZALEX'i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

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

#### **Rasestumisvastased vahendid**

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

#### **Imetamine**

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

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **DARZALEX sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 9,3 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 5 ml viaalis. See vastab 0,46%-le naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 37,3 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 20 ml viaalis. See vastab 1,86%-le naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

### **3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse**

#### **Kui palju ravimit teile manustatakse**

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

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

DARZALEX'i manustamine eraldi on järgmine:

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

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

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

#### **Kuidas teile ravimit manustatakse**

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

#### **Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX'iga**

Teile võidakse anda ravimeid, mis vähendavad riski vöötohatise tekkeks.

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

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

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

#### **Hingamisteede haigustega inimesed**

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

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

#### **Kui teile manustatakse DARZALEX'i rohkem, kui ette nähtud**

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

#### **Kui te unustate DARZALEX'i manustamiseks kokkulepitud aja**

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

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

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

##### **Infusioonireaktsioonid**

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

Nende reaktsioonide puhul esineb järgmisi sümptomeid:

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

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

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

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

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- Raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetust, neelamis- või hingamisraskust või sügelev lööve (nõgestõbi). Vt lõik 2.

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

##### **Muud kõrvaltoimed**

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

- palavik
- väga suur väsimustunne
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- vähenenud söögiisu
- peavalu
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust või valu
- kõrge vererõhk
- lihasspasmid
- labakäte, labajalgade või jalgade tursed
- nõrkustunne
- seljavalu
- külmavärinad
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- bronhiit
- hingamisteede infektsioonid – näiteks ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- veres hapnikku transportivate punaste vereliblede väike arv (aneemia)
- infektsioonidega võitlevate valgete vereliblede väike arv (neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia)

- verehüübimises osalevate teatud tüüpi vererakkude – trombotsüütide – väike arv (trombotsütopeenia)
- ebataoline tunne nahal (näiteks torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne).

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebaregulaarne südame löögisagedus (kodade virvendus)
- vedeliku kogunemine kopsudesse, mis põhjustab õhupuudust
- külmetushaigus
- kuseteede infektsioon
- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis)
- dehüdratsioon
- minestus
- veresuhkru kõrge tase
- vere väike kaltsiumisisaldus
- kõhunäärme põletik
- teatud tüüpi herpesviirusinfektsioon (tsütomegaloviiruse infektsioon).

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

- maksapõletik (hepatiit).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## **5. Kuidas DARZALEX'i säilitada**

DARZALEX'i hoitakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni:“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida DARZALEX sisaldab**

- Toimeaine on daratumumab. Üks ml kontsentrati sisaldab 20 mg daratumumabi. Üks 5 ml kontsentrati vial sisaldab 100 mg daratumumabi. Üks 20 ml kontsentrati vial sisaldab 400 mg daratumumabi.
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, mannitool (E421), polüsorbaat 20, naatriumtsetaatrihüdraat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt „DARZALEX sisaldab naatriumi“ lõigus 2).

### **Kuidas DARZALEX välja näeb ja pakendi sisu**

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

DARZALEX on saadaval kartongkarbis, mis sisaldab 1 klaasvialli.

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

### **Müügiloa hoidja**

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

### **Tootja**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**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: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA.****Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

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

- Arvutage patsiendi kehakaalu alusel välja annus (mg), DARZALEX'i lahuse vajalik kogumaht (ml) ja vajaminev DARZALEX'i viaalide arv.
- Kontrollige, et DARZALEX'i lahus oleks värvitu kuni kollane. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvuse muutust, läbipaistmatuid või muid võõrosakesi.
- Aseptika reeglitest kinni pidades tõmmake 0,9% naatriumkloriidi infusioonikotist/konteinerist välja selline kogus lahust, mis vastab vajalikule DARZALEX'i lahuse kogumahule.
- Tõmmake süstlasse vajalik kogus DARZALEX'i lahust. Lahjendamiseks lisage see 0,9% naatriumkloriidi lahust sisaldavasse infusioonikotti/konteinerisse. Infusioonikott/konteiner peab

olema toodetud polüvinüülkloriidist (PVC), polüpropüleenist (PP), polüetüleenist (PE) või polüolefiini segust (PP+PE). Lahjendamisel tuleb kinni pidada aseptika nõuetest. Kogu viaali alles jäänud ravim tuleb ära visata.

- Lahuse segamiseks keerake kott/konteiner ettevaatlikult ümber. Ärge loksutage.
- Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida värvuse muutuste ja võõrkehade suhtes. Lahjendatud lahuses võivad moodustuda väga väikesed läbipaistvad kuni valged valgulised osakesed, sest daratumumab on valk. Ärge kasutage ravimit, kui märkate selles nähtavaid läbipaistmatuid osakesi, värvuse muutust või muid võõrkehasid.
- Kuna DARZALEX ei sisalda konservante, tuleb lahjendatud lahus manustada 15 tunni jooksul (kaasa arvatud infusioonile kulunud aeg) toatemperatuuril (15°C...25°C) ja tubases valguses säilitamisel.
- Kui ravimit ei kasutata kohe, võib lahjendatud lahust manustamiseni säilitada maksimaalselt 24 h jooksul külmkapis temperatuuril 2°C...8°C, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.
- Lahjendatud lahus manustatakse intravenoosse infusioonina infusioonisüsteemi abil, mis on varustatud vooluregulaatoriga ja infusiooniliinisisese steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega polüeetersulfoonist (PES) filtriga (poori suurus 0,22 või 0,2 mikromeetrit). Kasutada tohib polüuretaanist (PU), polübutadieenist (PBD), PVC, PP või PE manustamissüsteeme.
- Ärge infundeerige DARZALEX'i samaaegselt sama intravenoosse tee kaudu koos teiste ravimitega.
- Allesjäänud infusioonilahust ei tohi säilitada korduva kasutamise eesmärgil. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Jälgitavus

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

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **DARZALEX, 1800 mg süstelahus** daratumumab (*daratumumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

#### **Infolehe sisukord**

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

### **1. Mis ravim on DARZALEX ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on DARZALEX**

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

#### **Milleks DARZALEX'i kasutatakse**

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

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

### **2. Mida on vaja teada enne DARZALEX'i manustamist**

#### **DARZALEX'i ei tohi teile manustada**

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

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

#### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

#### Infusioonireaktsioonid

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



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

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

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

#### Vererakkude arvu vähenemine

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

#### Vereülekanded

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

#### B-hepatiit

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

#### **Lapsed ja noorukid**

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

#### **Muud ravimid ja DARZALEX**

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

#### **Rasedus**

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne DARZALEX’i manustamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

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

#### **Rasestumisvastased vahendid**

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

#### **Imetamine**

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

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

### **DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab naatriumi**

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

### **DARZALEX'i subkutaanne süstelahus sisaldab sorbitooli**

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

## **3. Kuidas DARZALEX'i manustatakse**

### **Kui palju ravimit teile manustatakse**

DARZALEX'i subkutaanse süste annus on 1800 mg.

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

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

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

### **Kuidas teile ravimit manustatakse**

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

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

### **Ravimid, mida antakse teile ravi ajal DARZALEX'iga**

Teile võidakse anda ravimeid, mis vähendavad riski võõrkehase tekkeks.

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

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

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

### **Hingamisteede haigustega inimesed**

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

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

### **Kui teile manustatakse DARZALEX'i rohkem, kui ette nähtud**

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

### **Kui te unustate DARZALEX'i manustamiseks kokkulepitud aja**

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

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

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

### **Infusioonireaktsioonid**

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

Nende reaktsioonide puhul esineb järgmisi sümptomeid:

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

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

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

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

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000st):

- Raske allergiline reaktsioon, mille korral võib esineda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetust, neelamis- või hingamisraskust või sügelev lööve (nõgestõbi). Vt lõik 2.

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

### **Süstekoha reaktsioonid**

DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse kasutamisel võivad tekkida nahareaktsioonid süstekohas või selle ümbruses (paiksed reaktsioonid), kaasa arvatud süstekoha reaktsioonid. Neid reaktsioone esineb sageli (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st). Sümptomid süstekohal võivad olla nahapunetus, sügelus, turse, valu, verevalumite teke, lööve, veritsus.

### **Muud kõrvaltoimed**

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

- palavik
- väga suur väsimustunne
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- vähenenud söögiisu
- unehäired
- peavalu
- närvikahjustus, mis võib põhjustada surinat, tuimust või valu
- lööve
- lihasspasmid
- liigesevalu

- labakäte, labajalgade või jalgade tursed
- nõrkustunne
- seljavalu
- kopsuinfektsioon (kopsupõletik)
- bronhiit
- hingamisteede infektsioonid – näiteks ninas, ninakõrvalkoobastes või kurgus
- veres hapnikku transportivate vere punaliblede väike arv (aneemia)
- infektsioonidega võitlevate vere valgeliblede väike arv (neutropeenia, lümfopenia, leukopeenia)
- verehüübimises osalevate teatud tüüpi vererakkude – vereliistakute – väike arv (trombotsütopeenia).

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10st):

- ebaregulaarne südamelöögisagedus (kodade virvendus)
- vedeliku kogunemine kopsudesse, mis põhjustab õhupuudust
- kuseteede infektsioon
- raske kogu keha haarav infektsioon (sepsis)
- dehüdratsioon
- veresuhkru kõrge tase
- vere väike kaltsiumisisaldus
- peeringlus
- minestus
- lihasvalu rindkere piirkonnas
- gripp
- külmavärinad
- sügelus
- ebataoline tunne nahal (näiteks torkimistunne või sipelgate jooksmise tunne)
- kõhunäärme põletik
- kõrge vererõhk.

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

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

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

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

## **5. Kuidas DARZALEX'i säilitada**

DARZALEX'i subkutaanset süstelahust hoitakse haiglas või kliinikus.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida DARZALEX sisaldab

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

### Kuidas DARZALEX välja näeb ja pakendi sisu

DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on värvitu kuni kollane vedelik.

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

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

**Muud teabeallikad**

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

DARZALEX'i subkutaanset süstelahust tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

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

DARZALEX'i süstelahust tohib manustada ainult subkutaanse süstena, kasutades kindlaksmääratud annust. DARZALEX'i subkutaanne ravimvorm ei ole ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.

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

- DARZALEX'i subkutaanne süstelahus on kokkusobiv polüpropüleenist või polüetüleenist süstla materjaliga; polüpropüleenist, polüetüleenist või polüvinüülkloriidist (PVC) subkutaanse infusiooni komplektidega; samuti roostevabast terasest ülekande- ja süstenõeltega.
- DARZALEX'i subkutaanne süstelahus peab olema selge kuni opalestseeruv ja värvitu kuni kollane lahus. Mitte kasutada, kui lahuses on läbipaistmatuid osakesi, värvimuutusi või teisi võõrosakesi.
- DARZALEX'i subkutaanse süstelahuse viaal tuleb külmpapist (2°C...8°C) välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (15°C...30°C). Läbistamata korgiga viaali võib toatemperatuuril ja tubases valguses säilitada maksimaalselt 24 tunni jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Hoida otsese päikesevalguse eest kaitstult. Mitte loksutada.
- Annustamissüstal valmistada ette kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.
- Nõela ummistumise vältimiseks ühendage hüpodermiline süstenõel või subkutaanse infusiooni komplekt süstlaga vahetult enne süstimist.

#### Ettevalmistatud süstla säilitamine

- Kui DARZALEX'i sisaldavat süstalt ei kasutata kohe, võib DARZALEX'i lahust säilitada kuni 4 tundi toatemperatuuril ja tubases valguses.

#### Manustamine

- Süstige 15 ml DARZALEX'i subkutaanset süstelahust kõhu nahaalusesse koesse ligikaudu 7,5 cm nabast paremal või vasakul ligikaudu 3...5 minuti jooksul. DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi süstida teistesse kehaosadesse, sest andmed puuduvad.
- Süstekohti tuleb järjestikustel süstimistel vahetada.
- DARZALEX'i subkutaanset süstelahust ei tohi kunagi süstida piirkondadesse, kus nahk on punetav, verevalumitega, hell, kõvastunud või piirkondadesse, kus on armid.
- Kui patsient tunneb valu, peab süstimise katkestama või vähendama süstimise kiirust. Kui süstimise aeglustamisel valu ei leevene, tuleb valida teine süstekoht kõhu vastasküljel, et manustada allesjäänud annus.
- Ravi ajal DARZALEX'i subkutaanse süstelahusega ei tohi teisi subkutaanselt manustatavaid ravimeid manustada DARZALEX'iga samasse kohta.
- Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### Jälgitavus

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