

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 5 ml flakons satur 100 mg daratumumaba (20 mg/ml daratumumaba) (*daratumumabum*).

Katrs 20 ml flakons satur 400 mg daratumumaba (20 mg/ml daratumumaba) (*daratumumabum*).

Daratumumabs ir cilvēka monoklonālā IgG1 κ antivielu pret CD38 antigēnu, ko iegūst zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmjā olnīcu [ĶKO]) līnijā ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs DARZALEX 5 ml un 20 ml flakons satur attiecīgi 0,4 mmol un 1,6 mmol (9,3 mg un 37,3 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Šķīdums ir bezkrāsains vai dzeltens.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

DARZALEX ir indicēts:

- kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai ar bortezomību, melfalānu un prednizonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija;
- kombinācijā ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija;
- kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai bortezomību un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju;
- kā monoterapija recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru iepriekšējā terapija ietvēra proteasomas inhibitoru un imūnmodulējošo līdzekli, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi.

4.2. Devas un lietošanas veids

DARZALEX drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists apstākļos, kas ļauj veikt reanimācijas pasākumus.

Lai mazinātu ar infūziju saistīto reakciju (ISR) risku, lietojot daratumumabu, pirms un pēc infūzijas jānozīmē atbilstošas zāles. Skatīt turpmāk "Ieteicamās vienlaicīgi lietotās zāles", "Ar infūziju saistīto reakciju aprūpe" un 4.4. apakšpunktu.

Devas

Dozēšanas shēma kombinācijā ar lenalidomīdu (4 nedēļu ciklu shēma) un monoterapijā

DARZALEX ieteicamā deva ir 16 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā saskaņā ar 1. tabulā norādīto dozēšanas shēmu.

1. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (Rd) (4 nedēļu ciklu dozēšanas shēma) un monoterapijā

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 8. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 8 devas)
No 9. līdz 24. nedēļai ^a	Ik pēc divām nedēļām (kopā 8 devas)
No 25. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc divām nedēļām pirmo devu lieto 9. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc četrām nedēļām pirmo devu lieto 25. nedēļā.

Deksametazons jānozīmē 40 mg nedēļā (vai samazināta deva 20 mg nedēļā > 75 gadus veciem pacientiem).

Informāciju par zāļu, kuras lieto kopā ar DARZALEX, devām un lietošanas shēmu skatīt

5.1. apakšpunktā un atbilstošajos zāļu aprakstos.

Zāļu lietošanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu (shēmas ar 6 nedēļu ciklu)

DARZALEX ieteicamā deva ir 16 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā saskaņā ar 2. tabulā norādīto dozēšanas shēmu.

2. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu ([VMP]; 6 nedēļu cikla dozēšanas shēma)

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 6. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 6 devas)
No 7. līdz 54. nedēļai ^a	Ik pēc trīs nedēļām (kopā 16 devas)
No 55. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 3 nedēļām pirmo devu lieto 7. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 4 nedēļām pirmo devu lieto 55. nedēļā.

Pirmajā 6 nedēļu ciklā bortezomibu lieto divas reizes nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā, un pēc tam vēl astoņos 6 nedēļu ciklos to lieto **vienu reizi** nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā. Informāciju par VMP devu un lietošanas shēmu kopā ar DARZALEX lūdzam skatīt 5.1. apakšpunktā.

Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, talidomīdu un deksametazonu (4 nedēļu ciklam) jaundiagnostieciem pacientiem, kuri piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT)

DARZALEX ieteicamā deva ir 16 mg/kg ķermeņa masas, kas intravenozas infūzijas veidā jāievada saskaņā ar 3. tabulā norādīto shēmu.

3. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma, zāles lietojot kombinācijā ar bortezomibu, talidomīdu un deksametazonu ([VTd], 4 nedēļu cikla dozēšanas shēma)

Ārstēšanas fāze	Nedēļas	Shēma
Indukcija	No 1. līdz 8. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 8 devas)
	No 9. līdz 16. nedēļai ^a	Ik pēc divām nedēļām (kopā 4 devas)
Pārtraukt, ja tiek izmantota ķīmijterapija ar lielām devām un ACŠT		
Konsolidēšana	No 1. līdz 8. nedēļai ^b	Ik pēc divām nedēļām (kopā 4 devas)

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 2 nedēļām pirmo devu lieto 9. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 2 nedēļām pirmo devu lieto 1. nedēļā pēc ACŠT, kad atsākta ārstēšana.

Deksametazons jānozīmē 40 mg 1. un 2. cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā, 40 mg 3. un 4. cikla 1.–2. dienā un 20 mg nākamajās šo ciklu zāļu lietošanas dienās (8., 9., 15. un 16. dienā). 5. un 6. cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā jālieto 20 mg deksametazona devas.

To zāļu, kas tiek lietotas kopā ar DARZALEX, devas un lietošanas shēmas skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajos zāļu aprakstos.

Dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar bortezomibu (3 nedēļu ciklu shēma)

Ieteicamā deva ir 16 mg DARZALEX uz kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā atbilstoši 4. tabulā norādītajai dozēšanas shēmai.

4. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (Vd) (3 nedēļu ciklu dozēšanas shēma)

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 9. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 9 devas)
No 10. līdz 24. nedēļai ^a	Ik pēc trim nedēļām (kopā 5 devas)
No 25. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 3 nedēļām pirmo devu lieto 10. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 4 nedēļām pirmo devu lieto 25. nedēļā.

Pirmo astoņu bortezomiba terapijas ciklu 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā jālieto 20 mg deksametazona devas, bet pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kā arī pacientiem ar nepietiekamu ķermeņa masu (KMI < 18,5), vāji kontrolētu cukura diabētu vai agrāk bijušu steroīdo līdzekļu nepanesību jālieto mazāka deva – 20 mg nedēļā.

Informāciju par zāļu, kuras lieto kopā ar DARZALEX, devām un lietošanas shēmu, skatīt 5.1. apakšpunktā un atbilstošajos zāļu aprakstos.

Infūzijas ātrums

Pēc atšķaidīšanas DARZALEX infūzija jāievada intravenozi ar sākotnējo infūzijas ātrumu, kā norādīts 5. tabulā turpmāk. Infūzijas ātruma pakāpeniska palielināšana jāapsver tikai tad, ja nav ar infūziju saistītu reakciju.

Lai atvieglotu ievadišanu, pirmo nozīmēto 16 mg/kg devu 1. nedēļā var sadalīt ievadišanai divās secīgās dienās, tas ir, pa 8 mg/kg 1. dienā un 2. dienā; skatīt 5. tabulu zemāk.

5. tabula. DARZALEX ievadišanas infūzijas ātrums (16 mg/kg)

	Atšķaidījuma tilpums	Sākotnējais ātrums (pirmā stundā)	Ātruma palielināšanas solis ^a	Maksimālais ātrums
1. nedēļas infūzija				
<i>1. iespēja (ievadišana vienā reizē)</i>				
1. nedēļas 1. diena (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/stundā	50 ml/stundā ik pēc stundas	200 ml/stundā
<i>2. iespēja (ievadišana, devu sadalot)</i>				
1. nedēļas 1. diena (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/stundā	50 ml/stundā ik pēc stundas	200 ml/stundā
1. nedēļas 2. diena (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/stundā	50 ml/stundā ik pēc stundas	200 ml/stundā
2. nedēļas (16 mg/kg) infūzija^b	500 ml	50 ml/stundā	50 ml/stundā ik pēc stundas	200 ml/stundā
Turpmākās (Sākot ar 3. nedēļu, 16 mg/kg) infūzijas^c	500 ml	100 ml/stundā	50 ml/stundā ik pēc stundas	200 ml/stundā

-
- ^a Infūziju ātruma pakāpenisku palielināšanu drīkst apsvērt tikai tad, ja nav ar infūziju saistītu reakciju.
- ^b 500 ml atšķaidīšanas tilpumu 16 mg/kg devai izmanto tikai tad, ja iepriekšējā nedēļā nebija ISR. Pretējā gadījumā izmantojiet 1000 ml atšķaidīšanas tilpumu.
- ^c Mainīts sākotnējais ātrums (100 ml/stundā) turpmākajās infūzijās (t.i., sākot no 3. nedēļas) jāizmanto tikai tad, ja pirmo divu infūziju laikā nebija ISR. Pretējā gadījumā jāturpina izmantot tabulā minētie norādījumi par infūzijas ātrumu 2. nedēļā.

Ar infūziju saistītu reakciju ārstēšana

Lai mazinātu ar infūziju saistīto reakciju (ISR) risku, pirms DARZALEX infūzijas jānozīmē atbilstoša premedikācija.

Jebkādas smaguma pakāpes ISR gadījumā nekavējoties pārtrauciet DARZALEX infūziju un novērsiet simptomus.

ISR ārstēšanai var būt nepieciešama turpmāka infūzijas ātruma samazināšana vai terapijas ar DARZALEX pārtraukšana, kā norādīts turpmāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

- 1. – 2. pakāpe (viegla vai vidēji smaga): tiklīdz izzūd reakcijas simptomi, infūziju atsāk ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no infūzijas ātruma, kura gadījumā radās ISR. Ja pacientam vairs nerodas nekādi jauni ISR simptomi, var atsākt infūzijas ātruma palielināšanu ar klīniski atbilstošu soli un intervāliem līdz maksimāli 200 ml stundā (5. tabula).
- 3. pakāpe (smaga): tiklīdz izzūd reakcijas simptomi, var apsvērt infūzijas atsākšanu ar ātrumu, kas nepārsniedz pusi no infūzijas ātruma, kura gadījumā radās reakcija. Ja pacientam vairs nerodas nekādi jauni ISR simptomi, var atsākt infūzijas ātruma palielināšanu ar atbilstošu soli un intervāliem (5. tabula). Iepriekšminētā procedūra jāatkārto, ja atkārtoti rodas 3. pakāpes simptomi. Ja trešoreiz rodas 3. vai augstākas pakāpes ar infūziju saistīta reakcija, terapija ar DARZALEX jāpārtrauc pavisam.
- 4. pakāpe (dzīvībai bīstama): terapija ar DARZALEX jāpārtrauc pavisam.

Izlaista deva

Ja plānotā DARZALEX deva tiek izlaista, tā jāievada, cik ātri vien iespējams, un turpmāk devu ievadīšanas grafiks atbilstoši jāpielāgo, saglabājot terapijas intervālu.

Devas mainīšana

DARZALEX devas samazināšana nav ieteicama. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var būt nepieciešama devas atlikšana līdz brīdim, kamēr atjaunojas asins šūnu skaits (skatīt 4.4. apakšpunktu). Informāciju par zālēm, kuras lieto kombinācijā ar DARZALEX, skatīt atbilstošajos zāļu aprakstos.

Ieteicamās vienlaicīgi lietotās zāles

Pirms infūzijas ievadāmas zāles

Pirms infūzijas ievadāmas zāles jānozīmē ar infūziju saistītu reakciju (ISR) riska mazināšanai visiem pacientiem 1–3 stundas pirms katras DARZALEX infūzijas šādi:

- kortikosteroīds (ilgstošas vai vidēji ilgas darbības)
 - Monoterapija:
100 mg metilprednizolona vai līdzvērtīga kortikosteroīda deva, ko ievada intravenozi. Pēc otrās infūzijas kortikosteroīda devu var samazināt (60 mg metilprednizolona perorāli vai intravenozi).
 - Kombinētā terapija:
20 mg deksametazona (vai līdzvērtīgu citu zāļu) pirms katras DARZALEX infūzijas. Ja deksametazons ir fona shēmas specifiskais kortikosteroīds, tad pirms infūzijas ievadāmās zāles būs DARZALEX infūzijas dienā ievadītā deksametazona deva (skatīt 5.1. apakšpunktu).
Deksametazonu ievada intravenozi pirms pirmās DARZALEX infūzijas; pirms nākamajām infūzijām var apsvērt perorālu lietošanu. Papildu fona shēmai specifiskos kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu) nedrīkst lietot DARZALEX infūzijas dienās, kad pacienti kā pirms infūzijas ievadāmās zāles saņēmuši deksametazonu;
- pretdrudža līdzekļi (paracetamols perorāli devā no 650 līdz 1000 mg);

- antihistamīna līdzeklis (difenhidramīns perorāli vai intravenozi devā no 25 līdz 50 mg vai līdzvērtīgas zāles).

Zāles pēc infūzijas

Pēc infūzijas zāles ISR riska mazināšanai jālieto šādi:

monoterapija:

pacientiem pirmajā un otrajā dienā pēc katras infūzijas (sākot no nākošās dienas pēc infūzijas) perorāli jānozīmē kortikosteroīds (20 mg metilprednizolona vai līdzvērtīga vidēji ilgās vai ilgās darbības kortikosteroīda deva saskaņā ar vietējiem standartiem);

kombinētā terapija:

dienā pēc DARZALEX infūzijas jāapsver iespēja perorāli lietot nelielu metilprednizolona devu (≤ 20 mg) dienā vai tai līdzvērtīgu citu zāļu devu. Tomēr, ja atbilstoši fona shēmai nākamajā dienā pēc DARZALEX infūzijas lieto kortikosteroīdu (piemēram, deksametazonu, prednizonu), papildu zāles pēc infūzijas var nebūt nepieciešamas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Turklāt pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību anamnēzē jāapsver zāļu pēc infūzijas, tajā skaitā īsas vai ilgstošas darbības bronhodilatatoru un inhalējamu kortikosteroīdu, lietošana. Ja pacientam nav nopietnu ISR pēc pirmajām četrām infūzijām, šo inhalējamo līdzekļu lietošanu pēc infūzijas var pārtraukt pēc ārsta ieskatiem.

Herpes zoster vīrusa reaktivācijas profilakse

Herpes zoster vīrusa reaktivācijas novēršanai jāapsver pretvīrusu profilakse.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Pamatojoties uz populāciju FK analīzi, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

DARZALEX drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta.

Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

DARZALEX paredzēts intravenozai lietošanai. To ievada intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām. Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

DARZALEX var izraisīt smagas ISR, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs reakcijas var būt bīstamas dzīvībai, un ir ziņots par letālu iznākumu.

Visi pacienti infūzijas laikā ir jānovēro, lai konstatētu ISR. Ja pacientiem rodas jebkādas pakāpes ISR, novērošana pēc infūzijas jāturpina, līdz simptomi izzūd.

Klīniskajos pētījumos ISR tika ziņots aptuveni pusei visu pacientu, kas ārstēti ar DARZALEX.

Vairums ISR radās pirmās infūzijas laikā un bija 1.-2. pakāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Četriem procentiem visu pacientu ISR radās vairāk nekā vienas infūzijas laikā. Ir radušās smagas reakcijas, tajā skaitā bronhu spazma, hipoksija, aizdusa, hipertensija, balsenes tūska un plaušu tūska. ISR simptomi galvenokārt bija aizlikts deguns, klepus, rīkles kairinājums, drebuļi, vemšana un slikta dūša. Retāki simptomi bija sācoša elpošana, alerģisks rinīts, drudzis, diskomforta sajūta krūškurvī, nieze un hipotensija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai mazinātu ISR risku, pirms terapijas ar DARZALEX pacientiem jāveic premedikācija ar antihistamīna, pretvīrusa līdzekļiem un kortikosteroīdiem. Ja rodas jebkādas smaguma pakāpes ISR, DARZALEX infūzija jāpārtrauc un pēc vajadzības jāsāk ISR medicīniskā terapija/balstterapija. Pacientiem ar 1., 2. vai 3. pakāpes ISR, atsākot infūziju, infūzijas ātrums ir jāsamazina. Ja rodas anafilaktiska reakcija vai dzīvībai bīstama (4. pakāpes) ar infūziju saistīta reakcija, nekavējoties jāuzsāk piemēroti reanimācijas pasākumi. DARZALEX terapija ir jāpārtrauc nekavējoties, un to nekad nedrīkst atsākt. (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Vēlīnu ISR riska mazināšanai visiem pacientiem pēc DARZALEX infūzijām jālieto perorāli kortikosteroīdi. Papildus jāapsver zāļu (piemēram, inhalējamo kortikosteroīdu, īsas un ilgstošas darbības bronhodilatatoru) lietošana pēc infūzijas pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību anamnēzē, lai ārstētu elpošanas sistēmas komplikācijas, ja tādas rodas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija/trombocitopēnija

DARZALEX var palielināt fona terapijas ierosinātu neitropēniju un trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā periodiski jāpārbauda pilna asins aina atbilstoši fona terapijas zāļu ražotāja norādījumiem. Pacienti ar neitropēniju jānovēro, vai viņiem nerodas infekcijas pazīmes. Lai atjaunotos asins šūnu skaits, var būt nepieciešams atlikt DARZALEX lietošanu. DARZALEX devas samazināšana nav ieteicama. Jāapsver atbalstošā terapija ar asins pārliešanu vai augšanas faktoriem.

Mijiedarbība ar netiešo antiglobulīna testu (netiešo Kumbsa testu)

Daratumumabs zemā pakāpē piesaistās pie eritrocītiem un var izraisīt pozitīvu atradi netiešā Kumbsa testā. Daratumumaba izraisītā pozitīvā atrade netiešajā Kumbsa testā var saglabāties 6 mēnešus pēc pēdējās daratumumaba infūzijas. Jānorāda, ka pie eritrocītiem saistījies daratumumabs var maskēt antivielu atklāšanu pret nelielā daudzumā esošiem antigēniem pacienta serumā. Ietekmes uz pacienta ABO un Rh asins grupu noteikšanu nav.

Pirms daratumumaba terapijas uzsākšanas ir jānosaka genotips, un pacienti jāpakļauj skrīningam. Fenotipēšanu pirms daratumumaba terapijas uzsākšanas var apsvērt atbilstoši vietējai praksei. Daratumumabs neietekmē eritrocītu genotipēšanu, un to var veikt jebkurā laikā.

Ja ir plānota asins pārliešana, attiecīgā klīnika jāinformē par DARZALEX ietekmi uz netiešo antiglobulīna testu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nepieciešama neatliekama asins pārliešana, saskaņā ar vietējās asiņu bankas praksi var tikt pārlieti attiecībā uz krustotu saderību nepārbaudīti, ABO/RhD saderīgi eritrocīti.

Ietekme uz pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu

Daratumumabs ir cilvēka IgG kappā monoklonāla antivielas, ko var atklāt gan seruma proteīnu elektroforēzē (SPE), gan imūnfiksācijas (IFE) testos, ko izmanto klīniskai endogēnā M-proteīna

kontrolēi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ar IgG kapa mielomas proteīnu šī ietekme var traucēt pilnīgas atbildes reakcijas un slimības progresēšanas noteikšanu.

B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācija

Zināts par B hepatīta vīrusa reaktivāciju, kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu, pacientiem, kurus ārstēja ar DARZALEX. Pirms sākt ārstēšanu ar DARZALEX, visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings.

Pacienti ar pierādījumiem par BHV seropozitivitāti jākontrolē terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc DARZALEX terapijas, vai viņiem neattīstās BHV reaktivācijas klīniskās vai laboratoriskās pazīmes. Pacienti jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām. Apsveriet konsultāciju ar hepatīta speciālistu atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Ja pacientam DARZALEX lietošanas laikā reaktivējas BHV, pārtrauciet ārstēšanu ar DARZALEX un sāciet atbilstošu ārstēšanu. DARZALEX terapijas atsākšana pacientiem, kuru BHV reaktivācija tiek atbilstoši kontrolēta, ir jāapspriež ar ārstiem, kuriem ir pieredze BHV slimības ārstēšanā.

Palīgvielas

Katrs DARZALEX 5 ml un 20 ml flakons satur attiecīgi 0,4 mmol (9,3 mg) un 1,6 mmol (37,3 mg) nātrija. Tas atbilst attiecīgi 0,46% un 1,86% no PVO ieteiktās maksimālās 2g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Tā kā daratumumabs ir IgG1 κ monoklonālā antivielā, maz ticams, ka izvadīšana caur nierēm un aknu enzīmu mediētais neizmainīta daratumumaba metabolisms ir nozīmīgs eliminācijas ceļš. Tādēļ nav paredzams, ka izolēta zāles metabolizējošo enzīmu mainība varētu ietekmēt daratumumaba elimināciju. Izteiktās afinitātes dēļ pret unikālu epitopu uz CD38 daratumumaba ietekme uz zāles metabolizējošiem enzīmiem nav gaidāma.

Daratumumaba kombinācijas ar lenalidomīdu, pomalidomīdu, talidomīdu, bortezomību un deksametazonu klīniskās farmakokinētikas novērtējumos nav atklāta klīniski nozīmīga daratumumaba mijiedarbība ar šīm mazmolekulārajām zālēm.

Ietekme uz netiešo antiglobulīna testu (netiešo Kumbsa testu)

Daratumumabs piesaistās pie CD38 uz eritrocītu virsmas un ietekmē asins saderības izmeklējumus, tajā skaitā antiviēlu skrīningu un krustenisku saskaņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daratumumaba ietekmes mazināšanas metodes ietver reaģenta eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai atrautu piesaisīto daratumumabu, vai citas vietēji validētas metodes. Tā kā Kella asins grupu sistēma ir arī jutīga pret apstrādi ar DTT, Kella negatīvās vienības jāpiegādā pēc alloantiviēlu izslēgšanas vai identificēšanas, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus. Kā alternatīvu var apsvērt arī fenotipēšanu vai genotipēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz seruma proteīnu elektroforēzes un imūnfiksācijas testiem

Daratumumabu var atklāt seruma proteīnu elektroforēzes (SPE) un imūnfiksācijas (IFE) testos, ko izmanto slimības monoklonālo imūnglobulīnu (M proteīna) kontrolēi. Tas var izraisīt pseidopozitīvus SPE un IFE testu rezultātus pacientiem ar IgG kapa mielomas proteīnu, ietekmējot sākotnējo pilnīgas atbildes reakcijas vērtējumu atbilstoši Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group; IMWG*) kritērijiem. Pacientiem ar ilgstoši ļoti labu daļēju atbildes reakciju gadījumos, kad ir aizdomas par daratumumaba ietekmi, jāapsver daratumumabam specifiska IFE testa izmantošana, lai atšķirtu daratumumabu no reziduālā endogēnā M proteīna pacienta serumā, lai būtu vieglāk konstatēt pilnīgu atbildes reakciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode daratumumaba terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās beigām.

Grūtniecība

Dati no pētījumiem par cilvēkiem vai ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu daratumumaba lietošanas radīto risku grūtniecēm. IgG1 monoklonālās antivielas šķērso placentu pēc pirmā grūtniecības trimestra. Tādēļ daratumumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien terapijas sniegtais ieguvums sievietei nepārsniedz iespējamo risku auglim. Ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai daratumumabs izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā.

Mātes IgG izdalās cilvēka pienā, taču jaundzimušā un zīdaiņa asinsritē nenonāk būtiskā daudzumā, jo tiek noārdīts kuņģa un zarnu traktā un neuzsūcas.

Daratumumaba ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar DARZALEX jāpieņem, novērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati, kas ļautu noteikt daratumumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti vīriešiem vai sievietēm, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

DARZALEX neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču pacientiem, kuri lietojuši daratumumabu, ziņots par nogurumu, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās jebkuras pakāpes blakusparādības ($\geq 20\%$ pacientu) bija ISR, nogurums, slikta dūša, caureja, aizcietējums, drudzis, aizdusa, klepus, neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija, perifēra tūska, astēnija, perifēra sensorā neiropātija un augšējo elpceļu infekcija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija sepse, pneimoniya, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, plaušu tūska, gripa, drudzis, dehidrācija, caureja un priekškambaru fibrilācija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

6. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas radās DARZALEX lietojošiem pacientiem. Dati atspoguļo DARZALEX (16 mg/kg) lietošanu 2066 pacientiem ar multiplo mielomu, tajā skaitā 1910 pacientiem, kuri saņēma DARZALEX kombinācijā ar fona shēmu, un 156 pacientiem, kuri saņēma DARZALEX monoterapijā. Ir iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības.

Pētījumā MMY3006 CD34+ šūnu iznākums D-VTd grupā bija skaitliski mazāks nekā VTd grupā (mediāna: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd: $8,9 \times 10^6/\text{kg}$), un starp pacientiem, kuriem bija beigusies mobilizācija, D-VTd grupā pleriksaforu saņēmušo pacientu skaits bija lielāks nekā VTd grupā (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Transplantāta pieņemšana un hemopoēzes atjaunošanās sastopamība transplantātus saņēmušiem D-VTd un VTd grupas pacientiem bija līdzīga (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%, vērtējot pēc neitrofilo leikocītu skaita atjaunošanās līdž $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leikocītu skaita atjaunošanās līdž $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ un trombocītu skaita atjaunošanās līdž $> 50 \times 10^9/\text{l}$, nepārlejot asinis).

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības, ja tās ir novērotas, norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplu mielomu, kas tiek ārstēti ar DARZALEX devu 16 mg/kg

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums	Sastopamība (%)	
			Jebkāda pakāpe	3.-4. pakāpe
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija ^a	Ļoti bieži	41	3
	Bronhīts ^a		17	2
	Pneimonija ^a		16	10
	Urīnceļu infekcija	Bieži	8	1
	Gripa		5	1*
	Sepse ^a		4	4
	Citomegalovīrusa infekcija ^a		1	< 1*
	B hepatīta vīrusa reaktivācija ^b	Retāk	-	-
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^a	Ļoti bieži	44	39
	Trombocitopēnija ^a		31	19
	Anēmija ^a		27	12
	Limfopēnija ^a		14	11
	Leikopēnija ^a		12	6
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiska reakcija ^b	Reti	-	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	12	1
	Hiperglikēmija	Bieži	7	3
	Hipokalcēmija		6	1
	Dehidrācija		3	1*
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēriska sensora neiropātija	Ļoti bieži	32	3
	Galvassāpes		12	< 1*
	Parestēzija		11	< 1
	Sinkope	Bieži	2	2*
Sirdsdarbības traucējumi	Priekškambaru fibrilācija	Bieži	4	1
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^a	Ļoti bieži	10	5
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus ^a	Ļoti bieži	25	< 1*
	Aizdusa ^a		21	3
	Plaušu tūska ^a	Bieži	1	< 1
Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Aizcietējums	Ļoti bieži	33	1
	Caureja		32	4
	Slikta dūša		26	2*
	Vemšana		16	1*
	Pankreatīts	Bieži	1	1
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži	18	2
	Muskuļu spazmas		14	< 1*
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	26	4
	Perifēra tūska ^a		26	1
	Drudzis		23	2
	Astēnija		21	2
	Drebuļi	Bieži	9	< 1*

Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija ^a	Ļoti bieži	40	4
---	--	------------	----	---

* Nav 4. pakāpes gadījumu.

^a Norāda terminu grupu.

^b Nevēlamas blakusparādības pēcreģistrācijas periodā.

^c Ar infūziju saistīta reakcija ietver gadījumus, ko pētnieki uzskata par saistītiem ar infūziju; skatīt turpmāk.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas (ISR)

Klīniskajos pētījumos (monoterapija un kombinētā terapija; N = 2066) jebkādas pakāpes ISR sastopamība bija 37% pirmās (16 mg/kg, 1. nedēļa) DARZALEX infūzijas gadījumā, 2% 2. nedēļas infūzijas un kopā 6% nākamo infūziju gadījumā. Mazāk nekā 1% pacientu bija 3./4. pakāpes ISR 2. nedēļas un vēlākās infūzijās.

Laika mediāna līdz reakcijas sākumam bija 1,5 stundas (diapazons: no 0 līdz 72,8 stundām). Reakciju dēļ infūzija mainīta 36% gadījumu. 16 mg/kg infūzijas ilguma mediāna 1. nedēļas, 2. nedēļas un turpmākajās infūzijās bija attiecīgi apmēram 7, 4 un 3 stundas.

Smagas ISR ietvēra bronhospazmu, aizdusu, balsenes tūsku, plaušu tūsku, hipoksiju un hipertensiju. Citas ISR bija aizlikts deguns, klepus, drebuļi, rīkles kairinājums, vemšana un slikta dūša (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kad pētījumā MMY3006 DARZALEX lietošana ACŠT dēļ bija pārtraukta (ilguma mediāna – 3,75 (diapazons: 2,4;6,9) mēneši), pēc DARZALEX lietošanas atsākšanas ar infūziju saistīto reakciju sastopamība pirmajā infūzijā pēc ACŠT bija 11%. Atsākot ārstēšanu, izmantotais infūzijas ātrums un atšķaidīšanas tilpums atbilda tam, kāds tika izmantots pēdējai DARZALEX infūzijai pirms ārstēšanas pārtraukšanas ACŠT dēļ. Ar infūziju saistīto reakciju, kas radās, atsākot DARZALEX lietošanu pēc ACŠT, simptomi un smaguma pakāpe bija līdzīga (3./4. smaguma pakāpes reakcijas bija < 1% gadījumu) tai, par kuru ziņots iepriekš notikušo pētījumu 2. nedēļā vai nākamo infūziju laikā.

Pētījumā MMY1001 pacientiem, kuri saņēma daratumumabu kombinētā terapijā (n=97), pirmā 16 mg/kg daratumumaba deva 1. nedēļā tika ievadīta, to sadalot uz 2 dienām, tas ir, pa 8 mg/kg 1. dienā un 2. dienā. Jebkādas pakāpes ISR biežums bija 42%, turklāt 36% pacientu ISR radās 1. nedēļas 1. dienā, 4% - 1. nedēļas 2. dienā un 8% - turpmākajās infūzijās. Laika mediāna līdz reakcijas sākumam bija 1,8 stundas (diapazons: no 0,1 līdz 5,4 stundām). Infūzijas pārtraukšanas biežums reakciju dēļ bija 30%. Infūzijas ilguma mediāna bija 4,2 h 1. nedēļas 1. dienā, 4,2 h - 1. nedēļas 2. dienā un 3,4 stundas - turpmākajās infūzijās.

Infekcijas

Pacientiem, kuri saņēma DARZALEX kombinētās terapijas ietvaros, 3. vai 4. pakāpes infekciju ziņotais biežums bija šāds: pētījumi par pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%;

jaundiagnosticēto pacientu pētījumi: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

Visbiežākā smagā (3. vai 4. pakāpes) infekcija pētījumos bija pneimonija. Ar aktīvu līdzekli kontrolētajos pētījumos infekciju dēļ tika pārtraukta 1–4% pacientu ārstēšana. Infekcijas ar letālu iznākumu galvenokārt bija pneimonija un sepse.

Pacientiem, kuri saņēma DARZALEX kombinētās terapijas ietvaros, letālu (5. pakāpes) infekciju ziņotais biežums bija šāds:

pētījumi par pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%;

pētījumi par jaundiagnosticētiem pacientiem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Saīsinājumi: D – daratumumabs; Vd – bortezumibs-deksametazons; Rd – lenalidomīds-deksametazons; Pd – pomalidomīds-deksametazons; VMP – bortezumibs-melfalāns-prednizons; VTd – bortezumibs-talidomīds-deksametazons.

Hemolīze

Pastāv teorētisks hemolīzes risks. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas drošuma datus tiks veikta pastāvīga šo drošuma signālu kontrole.

Citas īpašas populācijas

III fāzes pētījumā MMY3007, kurā D-VMP terapija tika salīdzināta ar VMP terapiju pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu, kuriem nebija piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija, drošuma analīze tādu pacientu apakšgrupā, kuru ECOG funkcionālo spēju skalas vērtības bija 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), atbilda kopējai populācijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

No 2459 pacientiem, kuri bija saņēmuši ieteiktās DARZALEX devas, 38% pacientu bija 65–75 gadus veci, un 15% pacientu bija vismaz 75 gadus veci. Kopumā netika novērotas nekādas ar vecumu saistītas zāļu efektivitātes atšķirības. Gados vecākiem pacientiem nopietnu blakusparādību sastopamība bija lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuriem bija recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma (n = 1213), visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības, kuras radās gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem, bija pneimonija un sepse. Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiplo mielomu, kuri nebija piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (n = 710), visbiežāk sastopamā nopietnā blakusparādība, kas radās gados vecākiem (≥ 75 gadus veciem) pacientiem, bija pneimonija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Klīniskos pētījumos nav pieredzes ar šo zāļu pārdozēšanu. Klīniskajā pētījumā intravenozi ievadīta deva līdz 24 mg/kg.

Terapija

Specifisks antidots daratumumaba pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas jebkādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jāsaņem piemērota simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC24

Darbības mehānisms

Daratumumabs ir IgG1 κ cilvēka monoklonāla antiViela (mAv), kas piesaistās pie CD38 proteīna, kas augstā līmenī ekspresēts uz multiplās mielomas audzēju šūnu virsmas, kā arī cita veida šūnās un audos dažādā līmenī. CD38 proteīnam ir daudzas funkcijas, piemēram, receptora mediēta šūnu adhēzija, signālu pārvade un enzimatiskā aktivitāte.

Daratumumabam pierādīta spēja spēcīgi inhibēt CD38 ekspresējošo audzēja šūnu augšanu *in vivo*. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, daratumumabs var izmantot daudzas efektora funkcijas, panākot imūnās sistēmas mediētu audzēja šūnu bojāeju. Šie pētījumi liecina, ka daratumumabs var ierosināt audzēja šūnu līzi ar komplementatkarīgas citotoksicitātes, antivielatkarīgas šūnu mediētas citotoksicitātes un antivielatkarīgas šūnu fagocitozes palīdzību ļaundabīgos audzējos, kas ekspresē

CD38. Daratumumaba mediētās šūnu līzes dēļ samazinās no mieloīdajiem audiem izdalīto supresoršūnu (CD38 un MDSC), regulējošo T šūnu (CD38 un T_{reg}) un B šūnu (CD38 un B_{reg}) apakšgrupa. Zināms, ka T šūnas (CD3+, CD4+ un CD8+) atkarībā no attīstības stadijas un aktivizācijas pakāpes ekspresē arī CD38. Lietojot daratumumabu, perifērajās pilnasinīs un kaulu smadzenēs tika novērota būtiska CD4+ un CD8+ T šūnu absolūtā skaita un limfocītu procentuālā īpatsvara palielināšanās. Turklāt T šūnu receptoru DNS sekvencēšanā tika apstiprināta T šūnu klonalitātes palielināšanās daratumumaba terapijas gadījumā, kas liecina par imūnmodulējošu iedarbību, kas var veicināt klīnisku atbildes reakciju.

In vitro daratumumabs ierosināja apoptozi pēc Fc mediētās šķērsaistīšanās. Bez tam daratumumabs modulēja CD38 fermentatīvo aktivitāti, inhibējot ciklāzes enzīma aktivitāti un stimulējot hidrolāzes aktivitāti. Šīs *in vitro* novērotās ietekmes nozīme klīniskos apstākļos, kā arī ietekme uz audzēja augšanu nav labi zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dabisko galētājšūnu (NK) un T šūnu skaits

Zināms, ka NK šūnām ir augsts CD38 ekspresijas līmenis un ka tās ir jutīgas pret daratumumaba mediēto šūnu līzi. Daratumumaba terapijas laikā novērota kopējā NK šūnu (CD16+CD56+), kā arī aktivētu (CD16+CD56^{dim}) NK šūnu absolūtā skaita un procentuālā īpatsvara samazināšanās perifēriskās pilnasinīs un kaulu smadzenēs. Taču NK šūnu līmenis sākotnējā stāvoklī neuzrādīja saistību ar klīnisko atbildes reakciju.

Imūngenitāte

Ārstēšanas izraisītas antivielas pret daratumumabu radās mazāk nekā 1% pacientu, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar intravenozi ievadītu daratumumabu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Jaundiagnosticēta multiplā mieloma

Kombinētā terapija ar lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija:

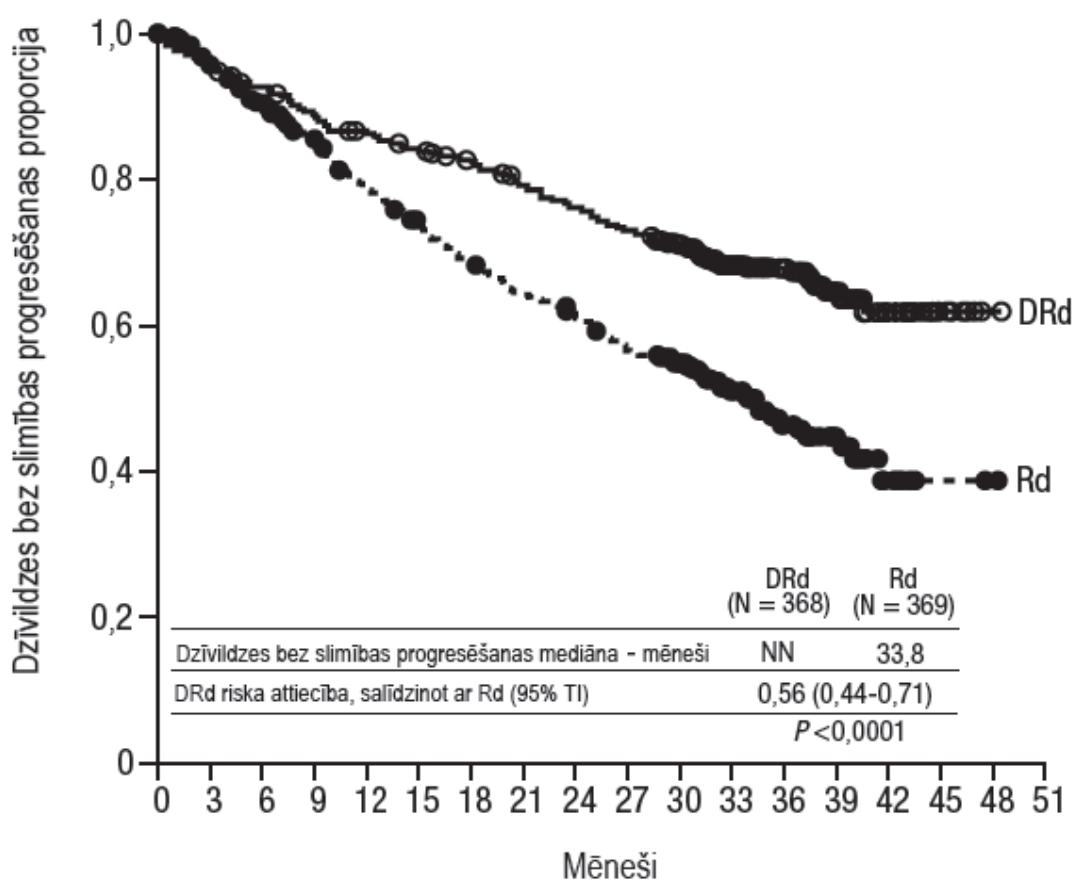
Atklātā, randomizētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3008 terapiju ar DARZALEX devā 16 mg/kg kombinācijā ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (DRd) salīdzināja ar terapiju ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (Rd) pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu. Lenalidomīdu (25 mg vienu reizi dienā perorāli 1.-21. dienā atkārtotos 28 dienu [4 nedēļu] ciklos) lietoja kopā ar mazu deksametazona devu 40 mg nedēļā (vai ar samazinātu devu — 20 mg nedēļā — par 75 gadiem vecākiem pacientiem vai pacientiem ar ķermeņa masas indeksu (ĶMI) < 18,5) iekšķīgi vai intravenozas infūzijas veidā. DARZALEX infūzijas dienās deksametazona deva tika ievadīta kā zāles pirms infūzijas. Lenalidomīda un deksametazona devu pielāgoja atbilstoši zāļu ražotāja norādījumiem. Terapiju abās grupās turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Kopumā tika randomizēti 737 pacienti: 368 DRd grupā un 369 Rd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs abās terapijas grupās. Pacientu vecuma mediāna bija 73 gadi (diapazons no 45 līdz 90 gadiem), 44% pacientu bija ≥75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (92%), vīrieši (52%), 34% *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 0, 49,5% *ECOG* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 1 un 17% *ECOG* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija ≥2. Saskaņā ar Starptautisko stadiju noteikšanas sistēmu (*International Staging System – ISS*) divdesmit septiņiem procentiem pacientu bija I stadijas, 43% bija *ISS* II stadijas un 29% bija *ISS* III stadijas slimība. Efektivitāti vērtēja pēc dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*PFS*), pamatojoties uz Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group - IMWG*) kritērijiem.

Pētījumā MMY3008 tika pierādīts dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*PFS*) uzlabojums DRd grupā, salīdzinot ar Rd grupu; DRd grupā *PFS* mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 31,9 mēneši (risika attiecība [RA]=0,56; 95% TI: 0,43; 0,73; p<0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 44% ar DRd ārstētajiem pacientiem. Papildinātās *PFS* analīzes rezultāti aptuveni 9 mēnešus pēc sākotnējā klīniskā posma joprojām liecināja par labāku

PFS DRd grupas pacientiem, salīdzinot ar Rd grupu. DRd grupā *PFS* mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 33,8 mēneši (RA=0,56; 95% TI: 0,44; 0,71; $p < 0,0001$).

1. attēls. Pētījuma MMY3008 *PFS* Kaplan-Meier līkne



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti no pētījuma MMY3008 norādīti turpmāk 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p vērtība ^b	<0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR vai labāka (sCR + CR) p vērtība ^b	175 (47,6%)	92 (24,9%)
VGPR vai labāka (sCR + CR + VGPR) p vērtība ^b	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Negatīvas MRD rādītājs ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% TI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p vērtība ^b	<0,0001	

DRd=daratumumabs-lenalidomīds-deksametazons; Rd=lenalidomīds-deksametazon; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls.

- ^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.
- ^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.
- ^c Pamatojoties uz robežvērtību 10^{-5} .
- ^d Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes. Izredžu attiecība > 1 liecina par labu DRd.
- ^e p vērtība no *Fisher* eksaktā testa.

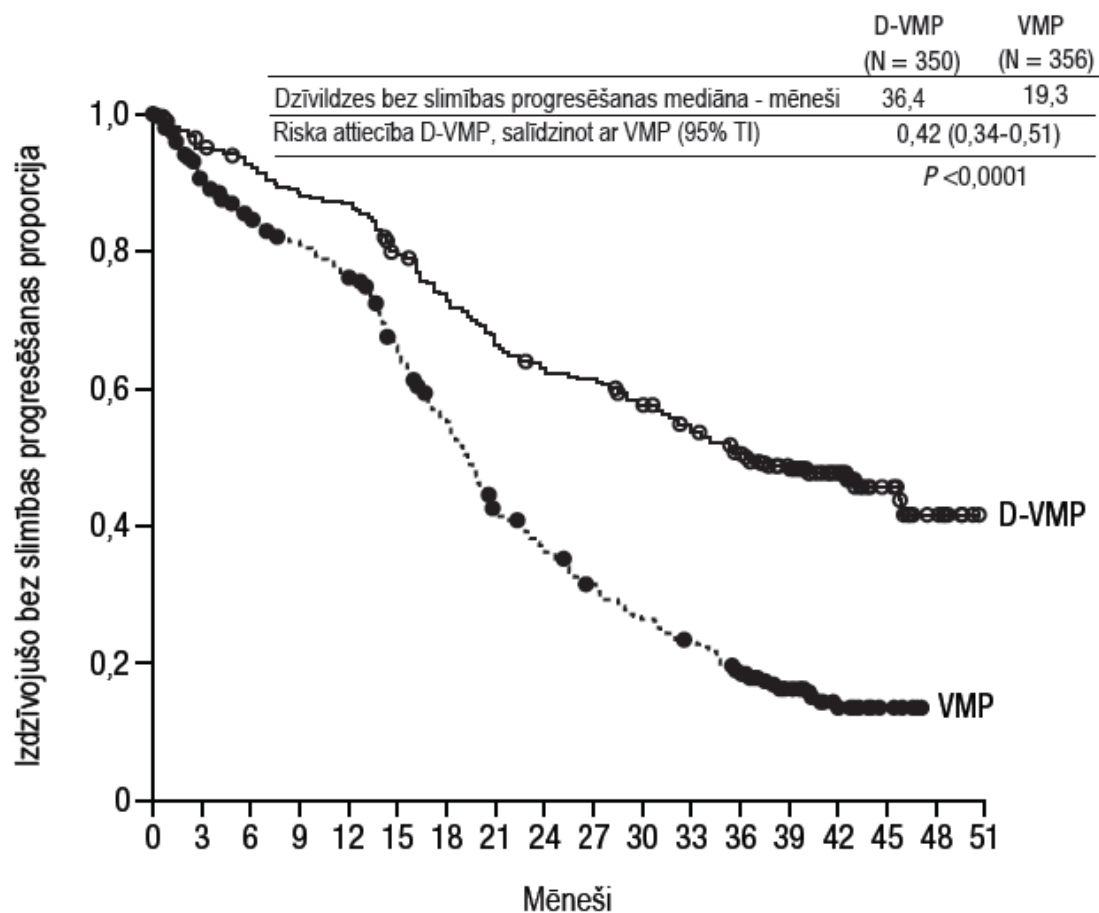
Pētāmajām personām ar atbildes reakciju laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,05 mēneši (diapazons no 0,2 līdz 12,1 mēnesim) DRd grupā un 1,05 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 15,3 mēnešiem) Rd grupā. DRd grupā atbildes reakcijas mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 34,7 mēneši (95% TI: 30,8, nav nosakāms).

Kombinētā terapija ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu (VMP) pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija: pētījumā MMY3007, kas bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts III fāzes pētījums, pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu ārstēšana ar DARZALEX 16 mg/kg kombinācijā ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu (D-VMP) tika salīdzināta ar ārstēšanu ar VMP. Bortezomibu ievadīja subkutānas injekcijas veidā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā pirmā 6 nedēļu cikla 1., 2., 4. un 5. nedēļā (1. cikls; 8 devas), bet pēc tam to vēl astoņos 6 nedēļu ciklos ievadīja vienu reizi nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā (2.-9. cikls; 4 devas ciklā). Melfalānu 9 mg/m² devā un prednizonu 60 mg/m² devā lietoja perorāli no 1. līdz 4. dienai deviņos 6 nedēļu ciklos (1.-9. cikls). DARZALEX lietošanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Kopumā tika randomizēti 706 pacienti. 350 D-VMP grupā un 356 VMP grupā. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazons: 40-93 gadi), un 30% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. Lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (85%) un sievietes (54%), 25% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 0, 50% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 1, bet 25% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 2. Pacientiem bija IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma 64%/22%/10% gadījumu, 19% bija ISS I stadijas slimība, 42% bija ISS II stadijas slimība, 38% bija ISS III stadijas slimība, bet 84% bija standarta riska citoģenētika. Efektivitāti vērtēja pēc PFS, pamatojoties uz IMWG kritērijiem un kopējo dzīvildzi (OS).

Pētījumā MMY3007 primārajā PFS analīzē (novērošanas ilguma mediāna – 16,5 mēneši) tika pierādīts uzlabojums D-VMP grupā salīdzinājumā ar VMP grupu; D-VMP grupā PFS mediāna netika sasniegta, bet VMP grupā tā bija 18,1 mēnesis (RA=0,5; 95% TI: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 40 mēneši) joprojām liecināja par PFS uzlabojumu pacientiem D-VMP grupā, salīdzinot ar VMP grupu. PFS mediāna bija 36,4 mēneši D-VMP grupā un 19,3 mēneši – VMP grupā (RA=0,42; 95% TI: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 58% pacientiem, kuri ārstēti ar D-VMP.

2. attēls. Pētījuma MMY3007 PFS *Kaplan-Meier* līkne

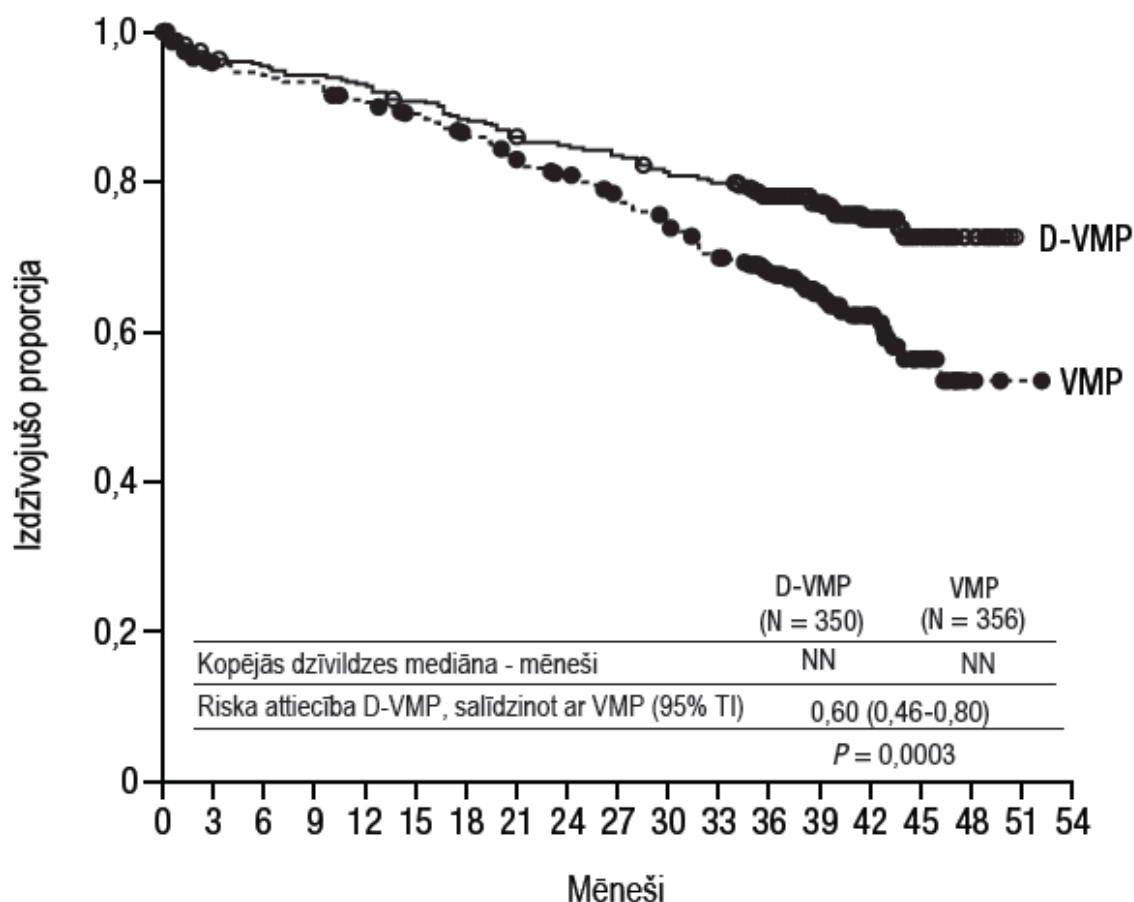


Riskam pakļauto skaits

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

Kad novērošanas ilguma mediāna bija sasniegusi 40 mēnešus, tika konstatēts, ka, lietojot D-VMP, kopējās dzīvildzes (OS) rādītājs bija labāks, nekā VMP grupā (RA=0,60; 95% TI: 0,46, 0,80; $p=0,0003$), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 40% D-VMP grupā ārstētajiem pacientiem. OS mediāna netika sasniegta nevienā no grupām.

3. attēls. OS Kaplan-Meier līkne pētījumā MMY3007



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti no pētījuma MMY3007 norādīti turpmāk 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3007a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p vērtība ^b	<0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR) n(%)	63 (18,0)	25 (7,0)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Daļēja atbildes reakcija (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Negatīvas MRD rādītājs (95% TI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p vērtība ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumabs-bortezomibs-melfalāns-prednizons; VMP=bortezomibs-melfalāns-prednizons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Pamatojoties uz robežvērtību 10^{-5} .

^d Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes. Izredžu attiecība >1 liecina par labu D-VMP.

^e p vērtība no *Fisher* eksaktā testa.

Pētāmajām personām ar atbildes reakciju laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 0,79 mēneši (diapazons: 0,4 līdz 15,5 mēneši) D-VMP grupā un 0,82 mēneši (diapazons: 0,7 līdz 12,6 mēneši) VMP grupā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna D-VMP grupā netika sasniegta, bet VMP grupā tā bija 21,3 mēneši (diapazons: 18,4, nav nosakāms).

Apakšgrupu analīze tika veikta par vismaz 70 gadus veciem pacientiem vai par 65-69 gadus veciem pacientiem ar ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtību 2, vai par pacientiem vecumā līdz 65 gadiem, kuriem bija būtiskas blakusslimības vai ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Efektivitāti raksturojošie rezultāti šajā apakšgrupā bija atbilstoši rezultātiem kopējā populācijā. Šajā apakšgrupā D-VMP grupā PFS mediāna netika sasniegta, bet VMP grupā tā bija 17,9 mēneši (RA = 0,56; 95% TI: 0,42, 0,75); $p < 0,0001$). Kopējais atbildes reakcijas biežums bija 90% D-VMP grupā un 74% VMP grupā (VGPR biežums: 29% D-VMP grupā un 26% VMP grupā; CR: 22% D-VMP grupā un 18% VMP grupā; sCR biežums: 20% D-VMP grupā un 7% VMP grupā). Drošumu raksturojošie rezultāti šajā apakšgrupā bija atbilstoši rezultātiem kopējā populācijā. Turklāt kopējā populācijā iegūtajiem rezultātiem atbilstoši bija arī drošuma analīzes rezultāti tādu pacientu apakšgrupā, kuru ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84).

Kombinēta ārstēšana ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu (VTd shēma) pacientiem, kuri piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT)

Pētījums MMY3006 bija no 2 daļām sastāvošs, atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts III fāzes pētījums. 1. daļā tika vērtēta indukcijas un konsolidēšanas terapija, izmantojot 16 mg/kg DARZALEX devas kombinācijā ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu (D-VTd shēmu), salīdzinājumā ar terapiju, izmantojot bortezomību, talidomīda un deksametazona kombināciju (VTd shēmu) pacientiem ar jaundiagnostisku multiplo mielomu, kuri piemēroti ACŠT. Ārstēšanas konsolidējošā fāze sākās vismaz 30 dienas pēc ACŠT, kad pacienti bija pietiekami atlabuši un transplantāts bija pilnībā pieņemts. 2. daļā pacienti, kas līdz 100. dienai pēc transplantēšanas bija sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, tika randomizēti 1:1, lai saņemtu daratumumaba balstterapiju vai tiktu tikai novēroti. Turpmāk tekstā ir aprakstīti tikai 1. daļas rezultāti.

Bortezomibs pa 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma bortezomība subkutānas vai intravenozas injekcijas veidā tika ievadīts divreiz nedēļā divas nedēļas pēc kārtas (1., 4., 8. un 11. dienā) atkārtotu 28 dienu (četrus nedēļu) indukcijas terapijas ciklu (1.–4. cikla) laikā un divu konsolidēšanas ciklu (5. un 6. cikla) laikā pēc ACŠT, kas notika pēc 4. cikla. Sešu bortezomība ciklu laikā perorāli tika lietotas 100 mg talidomīda dienas devas. Deksametazons perorāli vai intravenozi tika lietots pa 40 mg 1. un 2. cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā un pa 40 mg 3. un 4. cikla 1.–2. dienā un nākamajās zāļu lietošanas dienās (8., 9., 15. un 16. dienā). 5. un 6. cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā tika lietotas 20 mg deksametazona devas. DARZALEX infūziju dienās deksametazona deva pirms infūzijas tika ievadīta intravenozi. Bortezomība, talidomīda un deksametazona devas tika pielāgotas saskaņā ar ražotāju informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu.

Pavisam tika randomizēti 1085 pacienti: 543 D-VTd grupā un 542 VTd grupā. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības abās terapijas grupās bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 58 gadi (no 22 līdz 65 gadiem). Neviens pacients nebija vecāks par 65 gadiem: 43% pacientu bija ≥ 60–65 gadus veci, 41% pacientu bija ≥ 50–60 gadus veci, un 16% pacientu bija jaunāki par 50 gadiem. Lielākā daļa (59%) pacientu bija vīrieši, 48% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “0”, 42% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “1”, un 10% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “2”. Saskaņā ar slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (ISS, *International Staging System*) 40% pacientu slimība bija 1. stadijā, 45% pacientu slimība bija 2. stadijā, un 15% pacientu slimība bija 3. stadijā.

Efektivitāte 100. dienā pēc transplantēšanas tika vērtēta pēc pārliecinošas pilnīgas atbildes reakcijas (sCR) rādītāja un dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS).

9. tabula. Pētījumā MMY3006^a iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p vērtība ^b
Atbildes reakcijas novērtējums 100. dienā pēc transplantācijas			
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR vai labāka (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija vai labāka (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Negatīvas MRD rādītājs ^{c,d} , n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95 % TI	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Riska attiecība (95 % TI) ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Negatīvas MRD rādītājs ^e , kombinācijā ar CR vai labāku ^c n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95 % TI	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Riska attiecība (95 % TI) ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd – daratumumabs-bortezomibs-talidomīds-deksametazons; VTd – bortezomibs-talidomīds-deksametazons; MRD – minimāla reziduālā slimība; TI – ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Pamatojoties uz robežvērtību 10⁻⁵.

^d Neatkarīgi no IMWG atbildes reakcijas.

^e Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes.

Cenzējot pacientus, kuri otrajā randomizācijā tika randomizēti, lai saņemtu daratumumaba balstterapiju, PFS rezultāti otrās randomizācijas datumā bija RA=0,50; 95% TI: 0,34, 0,75; p=0,0005.

Recidivējoša/refraktāra multiplā mieloma

Monoterapija

DARZALEX monoterapijas klīniskā efektivitāte un drošums recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas ārstēšanā pieaugušiem pacientiem, kuru iepriekšējā terapija ietvēra proteasomas inhibitoru un imūnmodulējošu līdzekli un kuriem pēdējās terapijas laikā pierādīta slimības progresēšana, tika pierādīts divos atklātos pētījumos.

Pētījumā MMY2002 106 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu saņēma 16 mg/kg DARZALEX līdz slimības progresēšanai. Pacientu vecuma mediāna bija 63,5 gadi (diapazons: no 31 līdz 84 gadiem), 11 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 49 % bija vīrieši, un 79 % piederēja baltai rasei. Pacientu iepriekš saņemto izvēles terapiju mediāna bija 5. Astoņdesmit procentiem pacientu iepriekš bija veikta autologo cilmes šūnu transplantācija (ACST). Iepriekš saņemtā terapija ietvēra bortezomību (99 %), lenalidomīdu (99 %), pomalidomīdu (63 %) un karfilzomību (50 %). Pētījuma sākumā 97 % pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles terapiju, 95 % – pret proteasomas inhibitoru (PI), pret imūnmodulējošu līdzekli (IMiD), 77 % – pret alkilējošiem līdzekļiem, 63 % – pret pomalidomīdu, bet 48 % pacientu slimība bija refraktāra pret karfilzomību.

Iepriekš ielānotās starpposma analīzes efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz Neatkarīgas datu vērtēšanas komisijas (IRC) atzinumu, ir norādīti 10. tabulā turpmāk.

10. tabula. IRC novērtētie pētījuma MMY2002 efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 % TI (%)	(20,8; 38,9)
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) [n]	0
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)

Daļēja atbildes reakcija (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klīniskā ieguvuma rādītājs (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95 % TI)]	7,4 (5,5; NV)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (diapazons)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (Starptautiskās Mielomas darba grupas kritēriji).
TI=ticamības intervāls; NV=nav vērtējams; MR=minimāla atbildes reakcija.

Pētījumā MMY2002 kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) bija līdzīgs neatkarīgi no iepriekš saņemtās pretmielomas terapijas veida.

Aktualizējot dzīvildzes datus pēc 14,7 mēnešu (mediāna) novērošanas, kopējās dzīvildzes (OS) mediāna bija 17,5 mēneši (95 % TI: 13,7; nav vērtējams).

Pētījumā GEN501 42 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu saņēma 16 mg/kg DARZALEX līdz slimības progresēšanai. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 44 līdz 76 gadiem), 64 % pacientu bija vīrieši, bet 76 % pacientu – baltās rases. Pētījuma pacientu iepriekš saņemto izvēles terapiju mediāna bija 4. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš bija veikta ACŠT. Iepriekš saņemtā terapija ietvēra bortezomibu (100 %), lenalidomīdu (95 %), pomalidomīdu (36 %) un karfilzomibu (19 %). Pētījuma sākumā 76 % pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles terapiju, 64 % – pret PI, pret IMiD, 60 % – pret alkilējošiem līdzekļiem, 36 % – pret pomalidomīdu, bet 17 % - pret karfilzomibu.

Iepriekš iepļānotā starpposma analīze liecināja, ka terapija ar 16 mg/kg daratumumaba panāca ORR 36 % pacientu: 5 % bija CR un 5 % - VGPR. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1 (diapazons: no 0,5 līdz 3,2) mēnesis. Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (95 % TI: 5,6 mēneši; nav vērtējams).

Aktualizējot dzīvildzes datus pēc 15,2 mēnešu (mediāna) novērošanas, kopējās dzīvildzes (OS) mediāna nebija sasniegta (95 % TI: 19,9 mēneši; nav vērtējams) un 74 % pētījuma dalībnieku vēl bija dzīvi.

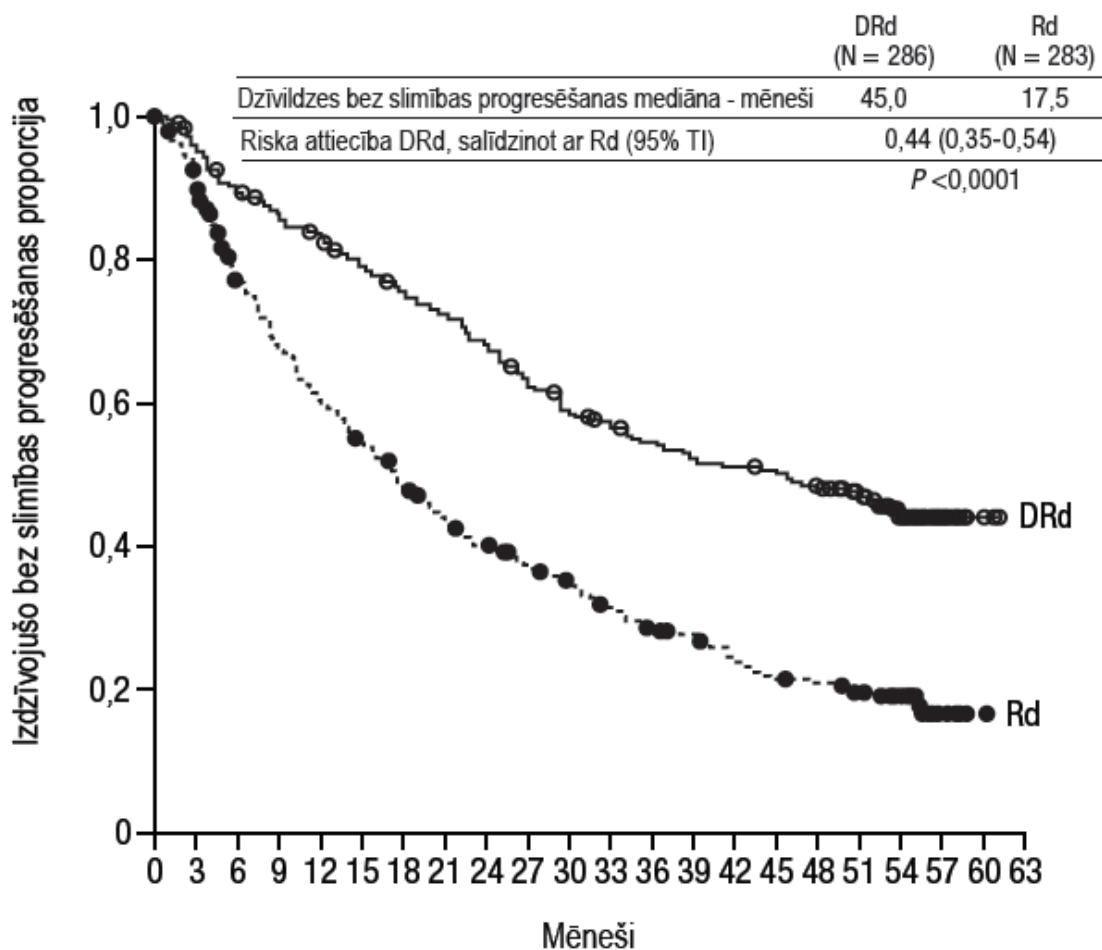
Kombinētā terapija ar lenalidomīdu

Atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3003 terapiju ar DARZALEX devā 16 mg/kg kombinācijā ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (DRd) salīdzināja ar terapiju ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (Rd) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Lenalidomīdu (25 mg vienu reizi dienā perorāli 1.-21. dienā atkārtotos 28 dienu [4 nedēļu] ciklos) lietoja kopā ar mazu deksametazona devu — 40 mg nedēļā (vai samazinātu devu — 20 mg nedēļā — pacientiem vecumā virs 75 gadiem vai ar KMI < 18,5). DARZALEX infūzijas dienās 20 mg deksametazona devu lietoja pirms infūzijas, bet atlikušo daļu lietoja pēc infūzijas. Ārstēšanu abās grupās turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Kopumā tika randomizēti 569 pacienti; 286 DRd grupā un 283 Rd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs DARZALEX un kontrolgrupā. Pacientu vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons no 34 līdz 89 gadiem) un 11% bija ≥ 75 gadi. Lielākā daļa pacientu (86%) iepriekš bija saņēmuši PI, un 55% pacientu iepriekš bija saņēmuši IMiD, tajā skaitā 18% pacientu iepriekš bija saņēmuši lenalidomīdu; 44% pacientu iepriekš bija saņēmuši gan PI, gan IMiD. Pētījuma sākumā 27% pacientu slimība bija refraktāra pret iepriekšējās izvēles terapiju. Astoņpadsmit procentiem (18%) pacientu slimība bija refraktāra tikai pret PI, un 21% tā bija refraktāra pret bortezomibu. Pacienti, kuriem slimība bija refraktāra pret lenalidomīdu, tika izslēgti no pētījuma.

Pētījumā MMY3003 primārajā PFS analīzē (novērošanas ilguma mediāna – 13,5 mēneši) tika pierādīta PFS uzlabošanās DRd grupā salīdzinājumā ar Rd grupu; PFS mediāna netika sasniegta DRd grupā un bija 18,4 mēneši Rd grupā (RA = 0,37; 95% TI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 55 mēneši) joprojām liecināja par PFS uzlabojumu pacientiem DRd grupā, salīdzinot ar Rd grupu. PFS mediāna bija 45,0 mēneši DRd grupā un 17,5 mēneši – Rd grupā (RA=0,44; 95% TI: 0,35, 0,54; p<0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 56% pacientiem, kuri ārstēti ar DRd (skatīt 4. attēlu).

4. attēls. PFS Kaplan-Meier likne pētījumā MMY3003



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3003 ir parādīti turpmāk 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3003

Pacientu ar novērtējamu atbildes reakciju skaits	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) p vērtība ^a	261 (92,9) < 0,0001	211 (76,4)
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (95% TI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95% TI)]	NN (NN; NN)	17,4 (17,4; NN)
Negatīvas MRD rādītājs (95% TI) ^b (%) Izredžu attiecība ar 95% TI ^c P vērtība ^d	21,0 (16,4, 26,2) 9,31 (4,31, 20,09) < 0,0001	2,8 (1,2, 5,5)

DRd=daratumumabs-lenalidomīds-deksametazons; Rd=lenalidomīds-deksametazons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms.

- a p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.
- b Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu populāciju un robežvērtību 10^{-5} .
- c Izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* testa. Izredžu attiecība > 1 liecina par DRd priekšrocību.
- d iespēju attiecības *Fisher* eksaktā testa p vērtība.

Nevienā no ārstēšanas grupām netika sasniegta OS mediāna. Ņemot vērā kopējā novērošanas ilguma mediānu 13,5 mēneši, OS riska attiecība bija 0,64 (95% TI: 0,40, 1,01; $p = 0,0534$).

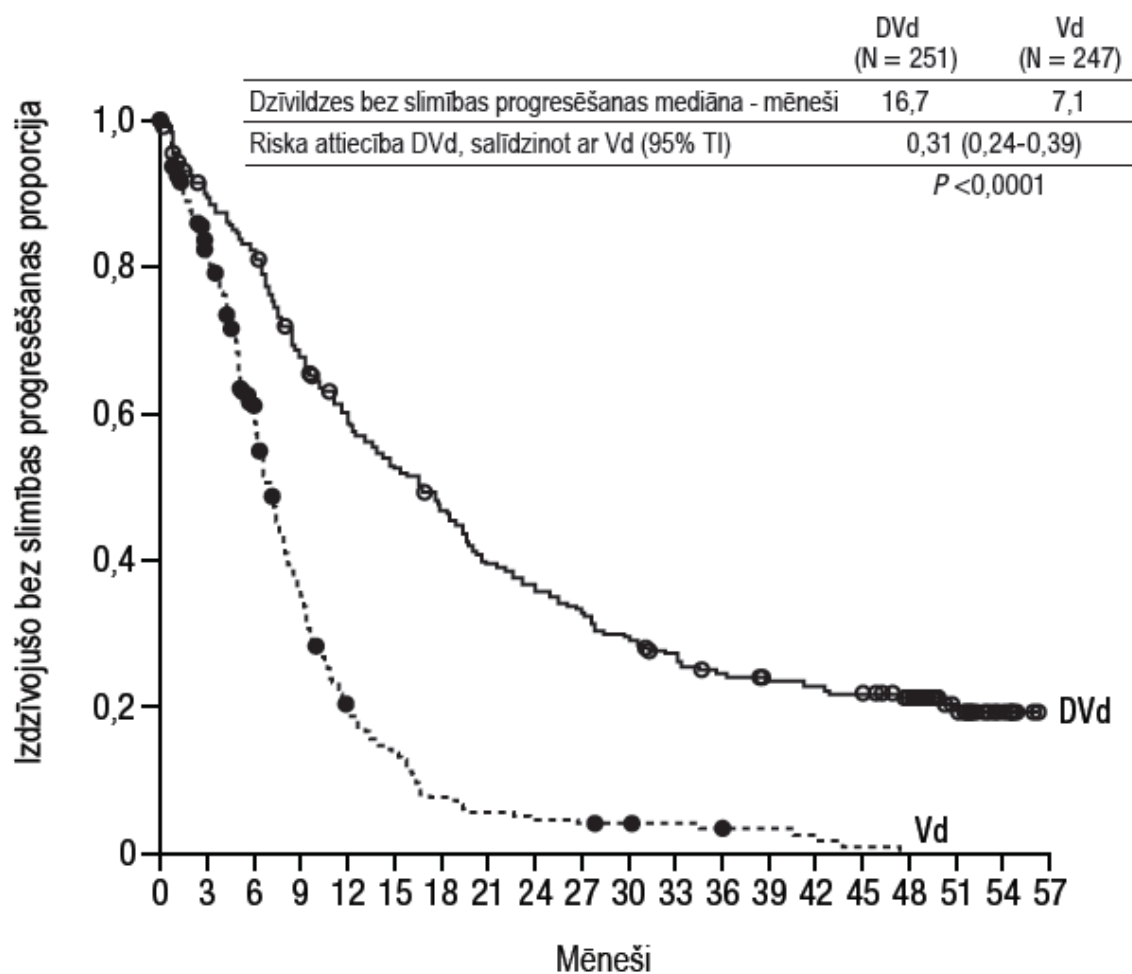
Kombinētā terapija ar bortezomību

Atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3004 salīdzināja terapiju ar DARZALEX devu 16 mg/kg kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un terapiju ar bortezomību un deksametazonu (Vd) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplu mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Bortezomību ievadīja subkutānas injekcijas vai intravenozas injekcijas veidā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas (1., 4., 8. un 11. dienā) atkārtotos 21 dienas (3 nedēļu) ārstēšanas ciklos, kopumā 8 ciklus. Deksametazonu lietoja perorāli 20 mg vienu reizi dienā katrā no 8 bortezomība cikliem 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā (80 mg nedēļā divās no trim bortezomība cikla nedēļām) vai samazinātā devā 20 mg nedēļā pacientiem vecumā pēc 75 gadiem vai pacientiem ar $\text{KMI} < 18,5$, neapmierinoši kontrolētu cukura diabētu vai iepriekš novērotu steroīdu terapijas nepanesību. DARZALEX infūzijas dienās kā premedikāciju pirms infūzijas lietoja 20 mg deksametazona devu. Ārstēšanu ar DARZALEX turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Kopumā tika randomizēti 498 pacienti; 251 DVd grupā un 247 Vd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs DARZALEX un kontrolgrupā. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons no 30 līdz 88 gadiem), un 12% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. Sešdesmit deviņi procenti (69%) pacientu iepriekš bija saņēmuši PI (66% saņēma bortezomību), un 76% pacientu saņēma IMiD (42% saņēma lenalidomīdu). Pētījuma sākumā 32% pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles ārstēšanu. Trīsdesmit trīs procentiem (33%) pacientu slimība bija refraktāra tikai pret IMiD, bet 28% tā bija refraktāra pret lenalidomīdu. Pacienti, kuriem slimība bija refraktāra pret bortezomību, tika izslēgti no pētījuma.

Pētījuma MMY3004 PFS primārā analīze (novērošanas ilguma mediāna – 7,4 mēneši) pierādīja uzlabošanos DVd grupā salīdzinājumā ar Vd grupu; PFS mediāna netika sasniegta DVd grupā un bija 7,2 mēneši Vd grupā (RA [95% TI] = 0,39 [0,28; 0,53]; p vērtība $< 0,0001$). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 50 mēneši), arī pierādīja PFS uzlabojumu pacientiem DVd grupā, salīdzinot ar Vd grupu. PFS mediāna bija 16,7 mēneši DVd grupā un 7,1 mēneši – Vd grupā (RA [95% TI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p -vērtība $< 0,0001$), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 69 % pacientiem, kuri ārstēti ar DVd, salīdzinot ar Vd (skatīt 5. attēlu).

5. attēls. PFS Kaplan-Meier likne pētījumā MMY3004



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3004 ir parādīti turpmāk 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3004

Pacientu ar novērtējamu atbildes reakciju skaits	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P vērtība ^a	< 0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (diapazons)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95% TI)]	NN (11,5; NN)	7,9 (6,7; 11,3)
Negatīva MRD rādītājs (95% TI) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P vērtība ^d	0,0001	

DVd=daratumumabs- bortezumibs-deksametazons; Vd=bortezumibs-deksametazons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms.

^a p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^b Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu populāciju un robežvērtību 10^{-5} .

^c Izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* testa. Izredžu attiecības vērtība > 1 liecina par DVd priekšrocību.

^d iespēju attiecības *Fisher* eksaktā testa p vērtība.

Nevienā no ārstēšanas grupām netika sasniegta OS mediāna. Ņemot vērā kopējo novērošanas laika mediānu 7,4 mēnešus (95% TI: 0,0, 14,9), OS riska attiecība bija 0,77 (95% TI: 0,47, 1,26; $p = 0,2975$).

Sirds elektrofizioloģija

Daratumumabam kā lielam proteīnam ir maza iespējamība tieši mijiedarboties ar jonu kanāliem. Daratumumaba ietekmi uz QTc intervālu pēc daratumumaba infūzijas (4 – 24 mg/kg) vērtēja atklātā pētījumā 83 pacientiem (Pētījums GEN501) ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu. Lineāras jauktas FK-FD analīzes neliecināja par lielu vidējā QTcF intervāla palielināšanos (t. i., lielāku par 20 ms) daratumumaba C_{max} apstākļos.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus DARZALEX visās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Daratumumaba farmakokinētika (FK) pēc intravenozas ievadīšanas daratumumaba monoterapijas gadījumā tika vērtēta pacientiem ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu, lietojot devu līmeņus no 0,1 mg/kg līdz 24 mg/kg.

Devu kohortās no 1 līdz 24 mg/kg maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) pēc pirmās devas palielinājās aptuveni proporcionāli devai un izkļedes tilpums atbilda sākotnējai izkļedei plazmas nodalījumā. Pēc pēdējās reizi nedēļā veiktās infūzijas C_{max} palielinājās vairāk nekā tad, ja tas palielinātos proporcionāli devai, un tas atbilst iedarbības mērķa mediētām zāļu sadalījumam. AUC palielināšanās bija lielāka nekā tad, ja tas palielinātos proporcionāli devai, un klīrenss (CL), devai palielinoties, mazinājās. Šie novērojumi liecina, ka lielāku devu gadījumā tiek panākts CD38 piesātinājums, un turpmāk mērķa saistīšanas klīrensa ietekme kļūst minimāla, savukārt daratumumaba klīrenss tuvojas endogēnā IgG1 klīrensam. Klīrenss mazinājās arī pēc vairāku devu lietošanas, kas, iespējams, ir saistīts ar audzēja sloga samazināšanos.

Terminālais eliminācijas pusperiods palielinās, palielinoties devai un lietojot zāles atkārtoti. Vidējais (standartnovirze [SD]) aprēķinātais daratumumaba terminālais eliminācijas pusperiods pēc pirmās 16 mg/kg devas bija 9 (4,3) dienas. Aprēķinātais daratumumaba terminālais eliminācijas pusperiods pēc pēdējās 16 mg/kg devas palielinājās, taču dati nav pietiekami ticami aprēķinam. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, vidējais (SD) eliminācijas pusperiods, kas saistīts ar nespecifisku lineāru elimināciju, bija aptuveni 18 (9) dienas; tas atbilst terminālajam eliminācijas pusperiodam, kāds paredzams pēc pilnīgas mērķa mediēta klīrensa piesātinājuma un atkārtotas daratumumaba devas lietošanas.

Pēc daratumumaba lietošanas atbilstoši ieteicamajai monoterapijas shēmai reizi nedēļā un 16 mg/kg devā vidējā (SD) C_{max} vērtība serumā bija 915 (410,3) $\mu\text{g/ml}$, kas bija aptuveni 2,9 reizi vairāk nekā pēc pirmās infūzijas. Vidējā (SD) koncentrācija serumā pirms nākamās devas ievadīšanas pēc daratumumaba lietošanas reizi nedēļā bija 573 (331,5) $\mu\text{g/ml}$.

Lai raksturotu daratumumaba FK un novērtētu kovariātu ietekmi uz daratumumaba sadalījumu pacientiem ar multiplo mielomu, tika veiktas četras populācijas FK analīzes; 1. analīze (n=223) tika veikta par pacientiem, kuri saņēma DARZALEX monoterapiju, savukārt 2. analīze (n=694), 3. analīze (n=352) un 4. analīze (n=355) tika veikta par pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma

daratumumaba kombinēto terapiju. 2. analīzē tika iekļauti 694 pacienti (n=326 lenalidomīda-deksametazona grupā; n=246 bortezomība-deksametazona grupā; n=99 pomalidomīda-deksametazona grupā; n=11 bortezomība-melfalāna-prednizona grupā; n=12 bortezomība-talidomīda-deksametazona grupā), savukārt 3. analīzē tika iekļauti 352 pacienti (bortezomībs-melfalāns-prednizons) un 4. analīzē tika iekļauti 355 pacienti (lenalidomīda-deksametazona grupa).

Pamatojoties uz daratumumaba monoterapijas populācijas FK analīzi (1. analīze), daratumumabs līdzsvara stāvokli sasniedz aptuveni 5 mēnešu laikā pēc devu lietošanas ik pēc 4 nedēļām (līdz 21. infūzijai), un vidējā (SD) attiecība starp C_{max} līdzsvara stāvoklī un C_{max} pēc pirmās devas bija 1,6 (0,5). Vidējais (SD) centrālais izkļiedes tilpums ir 56,98 (18,07) ml/kg.

Trīs papildu populācijas FK analīzes (2. analīze, 3. analīze un 4. analīze) tika veiktas pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma daratumumabu kombinētās terapijas shēmās. Daratumumaba koncentrācijas-laika profili pēc monoterapijas vai kombinētās terapijas bija līdzīgi. Vidējais aprēķinātais ar lineāru klīrensu saistītais terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 15–23 dienas.

Šajās četrās populācijas FK analīzēs (1.–4. analīzē) ķermeņa masa bija statistiski nozīmīga daratumumaba klīrensa kovariāte. Tādēļ dozēšana atkarībā no ķermeņa masas ir atbilstoša dozēšanas stratēģija pacientiem ar multiplo mielomu.

Daratumumaba farmakokinētikas simulāciju veica visām ieteiktajām devu shēmām 1309 pacientiem ar multiplo mielomu. Simulācijas rezultāti apstiprināja, ka pirmās devas ievadīšana gan to sadalot, gan vienā reizē, nodrošina līdzīgu FK, izņemot FK profilu terapijas pirmajā dienā.

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Pamatojoties uz četrām atsevišķām populācijas FK analīzēm (1.–4.) pacientiem, kuri saņēma daratumumaba monoterapiju vai kādu no dažādām kombinētās terapijas shēmām (1.–4. analīze), vecums (diapazons: 31-93 gadi) klīniski nozīmīgi neietekmēja daratumumaba FK, un gados jaunākiem (vecumā līdz 65 gadiem, n = 518) un gados vecākiem (vecums no ≥ 65 līdz < 75 gadiem, n=761; vecums ≥ 75 gadi, n=334) pacientiem daratumumaba iedarbība bija līdzīga.

Dzimums klīniski nozīmīgi neietekmēja daratumumaba iedarbību populācijas FK analīzēs.

Nieru darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Tika veiktas četras atsevišķas populācijas FK analīzes, pamatojoties uz jau iegūtiem datiem par nieru darbību pacientiem, kuri lietoja daratumumabu monoterapijā vai kādu no dažādām kombinētās terapijas shēmām (1.–4. analīze), un tajās tika iekļauts kopumā 441 pacients ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss [$CrCl$] ≥ 90 ml/min), 621 pacients ar viegliem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 90$ un ≥ 60 ml/min), 523 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ($CrCl < 60$ un ≥ 30 ml/min) un 27 pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā ($CrCl < 30$ ml/min). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību daratumumaba iedarbība klīniski nozīmīgi neatšķīrās.

Aknu darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Aknu darbības izmaiņas, domājams, neietekmē daratumumaba elimināciju, jo IgG1 molekulas, piemēram, daratumumabs, netiek metabolizētas aknās.

Tika veiktas četras atsevišķas populācijas FK analīzes pacientiem, kuri ārstēti ar daratumumaba monoterapiju vai kādu no dažādām kombinētās terapijas shēmām (1.–4. analīze), un kopumā tās ietvēra 1404 pacientu ar normālu aknu darbību (kopējais bilirubīna [KB] līmenis un aspartāta aminotransferāzes [AsAT] līmeni, kas \leq ar normas augšējo robežu [NAR]), 189 pacientus ar viegliem aknu darbības traucējumiem (TB no $1,0 \times$ līdz $1,5 \times$ NAR vai $AST > NAR$) un 8 pacientus ar vidēji smagiem (TB $>$ no $1,5 \times$ līdz $3,0 \times$ NAR; n=7) vai smagiem (TB $> 3,0 \times$ NAR; n=1) aknu darbības

traucējumiem. Klīniski nozīmīgas daratumumaba kopējās iedarbības atšķirības pacientiem ar aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību nenovēroja.

Rase

Pamatojoties uz četrām atsevišķajām populācijas FK analīzēm pacientiem, kuri saņēma vai nu daratumumaba monoterapiju, vai kādu no dažādajām kombinētajām terapijām (1.-4. analīze), daratumumaba kopējā iedarbība baltās rases (n=1371) un citu rasu pētāmajām personām (n=242) bija līdzīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas dati iegūti no daratumumaba pētījumiem ar šimpanzēm un ar surogātu anti-CD38 antivielu makaka mērķaķiem. Hroniskas toksicitātes pētījumi nav veikti.

Kancerogenitāte un mutagenitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu daratumumaba kancerogenitāti nav veikti.

Toksiskā ietekme uz reproduktīvajām funkcijām

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu daratumumaba iespējamo ietekmi uz reproduktīvajām funkcijām vai attīstību nav veikti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu iespējamo ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Ledus etiķskābe

Mannīts (E421)

Polisorbāts 20

Nātrija acetāta trihidrāts

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

24 mēneši

Pēc koncentrāta atšķaidīšanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien flakona atvēršanas/atšķaidīšanas metode nenovērš mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, uzglabāšanas laiks un apstākļi ir lietotāja atbildība un nedrīkst pārsniegt 24 stundas ledusskapī (2°C–8°C), sargājot no gaismas, un pēc tam 15 stundas (ietverot infūzijas ilgumu) istabas temperatūrā (15°C–25°C) un iekštelpu apgaismojumā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

5 ml koncentrāta 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija valcējumu ar noplēšamu vāciņu; flakonā ir 100 mg daratumumaba. Iepakojuma lielums: 1 flakons.

20 ml koncentrāta 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija valcējumu ar noplēšamu vāciņu; flakonā ir 400 mg daratumumaba. Iepakojuma lielums: 1 flakons.

DARZALEX ir pieejams arī terapijas uzsākšanas iepakojumā ar 11 flakoniem (6 flakoniem pa 5 ml + 5 flakoniem pa 20 ml).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojiet infūziju šķīdumu aseptiski turpmāk aprakstītajā veidā.

- Atkarībā no pacienta ķermeņa masas aprēķiniet devu (mg), vajadzīgo DARZALEX šķīduma kopējo tilpumu (ml) un vajadzīgo DARZALEX flakonu skaitu.
- Pārlicinieties, ka DARZALEX šķīdums ir bezkrāsains vai dzeltens. Nelietojiet šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, tas mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļiņas.
- Aseptiski no infūziju maisa/tvertnes noņemiet 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst nepieciešamajam DARZALEX šķīduma tilpumam.
- Ar šļirci paņemiet nepieciešamo DARZALEX šķīduma daudzumu un atšķaidiet līdz atbilstošajam tilpumam, pievienojot to infūziju maisam/tvertnei ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Infūziju maisiem/tvertnēm ir jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP), polietilēna (PE) vai poliolefīna kopolimēra (PP+PE). Atšķaidiet koncentrātu piemērotos aseptiskos apstākļos. Izmetiet flakonā atlikušo neizlietoto šķīdumu.
- Uzmanīgi apgrieziet maisu/tvertni, lai sajauktu šķīdumu. Nekratīt;
- Pirms zāļu ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai parenterālās zālēs nav daļiņu vai tās nav mainījušas krāsu. Atšķaidītā šķīdumā var veidoties ļoti mazas, caurspīdīgas vai baltas proteīnu daļiņas, jo daratumumabs ir proteīns. Nelietojiet, ja ievērojat redzamas necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums ir mainījis krāsu vai tajā ir svešas daļiņas.
- Tā kā DARZALEX nesatur konservantu, atšķaidītie šķīdumi jāievada 15 stundu laikā (ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku) pēc atrašanās istabas temperatūrā (15°C–25°C) iekštelņu apgaismojumā.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, šķīdumu pirms ievadīšanas var uzglabāt 24 stundas ledusskapī (2°C–8°C) un sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Atšķaidīto šķīdumu ievadiet intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūziju sistēmu ar plūsmas regulatoru ar sistēmā ietvertu sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu, poliētersulfona (PES) filtru (poru lielums 0,22 vai 0,2 mikrometri). Jāizmanto poliuretāna (PU), polibutadiēna (PBD), PVH, PP vai PE infūziju sistēmas.
- Neievadiet DARZALEX vienlaicīgi ar citām zālēm vienā intravenozā sistēmā.
- Neuzglabājiet neizmantoto infūziju šķīdumu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

EU/1/16/1101/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 20. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 1800 mg šķīdums injekcijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā 15 ml flakonā ar šķīdumu injekcijām ir 1800 mg daratumumaba (120 mg daratumumaba mililitrā) (*daratumumabum*).

Daratumumabs ir cilvēka monoklonālā IgG1 κ antivielu pret CD38 antigēnu, ko iegūst zīdītāju šūnu (Ķīnas kāmjā olnīcu [ĶKO]) līnijā ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā 15 ml flakonā ar šķīdumu injekcijām ir 735,1 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs vai viegli opalescējošs bezkrāsains vai dzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Multiplā mieloma

DARZALEX ir indicēts:

- kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai ar bortezomību, melfalānu un prednizonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija;
- kombinācijā ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu jaundiagnosticētas multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija;
- kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu vai bortezomību un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju;
- kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši vienu terapiju, kurā ietilpa proteasomu inhibitori un lenalidomīds, un kuru slimība bija refraktāra pret terapiju ar lenalidomīdu, vai arī pieauguši pacienti, kuri saņēmuši vismaz divas terapijas, kurās ietilpa proteasomu inhibitori un lenalidomīds, un kuru slimība pēdējās terapijas laikā vai pēc tās ir progresējusi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- kā monoterapija recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuru iepriekšējā terapija ietvēra proteasomas inhibitoru un imūnmodulējošo līdzekli, un kuriem pēdējās terapijas laikā slimība progresējusi.

AL amiloidoze

DARZALEX kombinācijā ar ciklofosfamīdu, bortezomību un deksametazonu ir indicēts jaundiagnostīcētas sistēmiskas vieglo ķēžu (AL) amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

DARZALEX subkutānā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai un ir jāievada tikai subkutānas injekcijas veidā, lietojot norādītās devas.

DARZALEX drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālists, un pirmā deva jāievada apstākļos, kas ļauj veikt reanimācijas pasākumus.

Ir svarīgi pārbaudīt flakonu marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientiem tiek injicēta atbilstošā zāļu forma (intravenozā vai subkutānā) un parakstītā deva.

Pacientiem, kuri pašlaik saņem intravenozo daratumumaba zāļu formu, DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai var izmantot kā alternatīvu intravenozajai daratumumaba zāļu formai, sākot ar nākamo plānoto devu.

Lai mazinātu ar infūziju saistīto reakciju (ISR) risku, lietojot daratumumabu, pirms un pēc infūzijas jānozīmē atbilstošas zāles. Skatīt turpmāk – “Ieteicamās vienlaicīgi lietotās zāles” un 4.4. apakšpunktu.

Devas

Multiplā mieloma

Dozēšanas shēma kombinācijā ar lenalidomīdu vai pomalidomīdu (4 nedēļu ciklu shēma) un monoterapijā

DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ieteicamā deva ir 1800 mg, ko ievada aptuveni 3-5 minūšu laikā saskaņā ar 1. tabulā norādīto dozēšanas shēmu.

1. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (Rd), pomalidomīdu un deksametazonu (Pd) (4 nedēļu ciklu dozēšanas shēma) un monoterapijā

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 8. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 8 devas)
No 9. līdz 24. nedēļai ^a	Ik pēc divām nedēļām (kopā 8 devas)
No 25. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc divām nedēļām pirmo devu lieto 9. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc četrām nedēļām pirmo devu lieto 25. nedēļā.

Deksametazons jānozīmē 40 mg nedēļā (vai samazināta deva 20 mg nedēļā > 75 gadus veciem pacientiem).

Informāciju par zāļu, kuras lieto kopā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai, devām un lietošanas shēmu skatīt 5.1. apakšpunktā un atbilstošajos zāļu aprakstos.

Zāļu lietošanas shēma kombinācijā ar bortezomību, melfalānu un prednizonu (shēmas ar 6 nedēļu ciklu)

DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ieteicamā deva ir 1800 mg, ko ievada aptuveni 3-5 minūšu laikā saskaņā ar 2. tabulā norādīto dozēšanas shēmu.

2. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomību, melfalānu un prednizonu (VMP); 6 nedēļu cikla dozēšanas shēma

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 6. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 6 devas)
No 7. līdz 54. nedēļai ^a	Ik pēc trīs nedēļām (kopā 16 devas)

No 55. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām
---	-----------------------

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 3 nedēļām pirmo devu lieto 7. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 4 nedēļām pirmo devu lieto 55. nedēļā.

Pirmajā 6 nedēļu ciklā bortezomibu lieto divas reizes nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā, un pēc tam vēl astoņos 6 nedēļu ciklos to lieto **vienu reizi** nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā. Informāciju par VMP devu un lietošanas shēmu kopā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai lūdzam skatīt 5.1. apakšpunktā.

Dozēšanas shēma kombinācijā ar bortezomibu, talidomīdu un deksametazonu (4 nedēļu cikla shēmas) jaundiagnostieciem pacientiem, kuri piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT)
DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ieteicamā deva ir 1800 mg, ko ievada aptuveni 3-5 minūšu laikā saskaņā ar 3. tabulā norādīto dozēšanas shēmu.

3. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma, zāles lietojot kombinācijā ar bortezomibu, talidomīdu un deksametazonu ([VTd], 4 nedēļu cikla dozēšanas shēma)

Ārstēšanas fāze	Nedēļas	Shēma
Indukcija	No 1. līdz 8. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 8 devas)
	No 9. līdz 16. nedēļai ^a	Ik pēc divām nedēļām (kopā 4 devas)
Pārtraukt, ja tiek izmantota ķīmijterapija ar lielām devām un ACŠT		
Konsolidēšana	No 1. līdz 8. nedēļai ^b	Ik pēc divām nedēļām (kopā 4 devas)

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 2 nedēļām pirmo devu lieto 9. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 2 nedēļām pirmo devu lieto 1. nedēļā pēc ACŠT, kad atsāka ārstēšana.

Deksametazons jānozīmē 40 mg 1. un 2. cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā, 40 mg 3. un 4. cikla 1.–2. dienā un 20 mg nākamajās šo ciklu zāļu lietošanas dienās (8., 9., 15. un 16. dienā). 5. un 6. cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā jālieto 20 mg deksametazona devas.

To zāļu, kas tiek lietotas kopā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai, devas un lietošanas shēmas skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajos zāļu aprakstos.

Dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar bortezomibu (3 nedēļu ciklu shēma)

DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ieteicamā deva ir 1800 mg, ko ievada aptuveni 3-5 minūšu laikā atbilstoši 4. tabulā norādītajai dozēšanas shēmai.

4. tabula. DARZALEX dozēšanas shēma, lietojot kombinācijā ar bortezomibu un deksametazonu (Vd) (3 nedēļu ciklu dozēšanas shēma)

Nedēļas	Shēma
No 1. līdz 9. nedēļai	Katru nedēļu (kopā 9 devas)
No 10. līdz 24. nedēļai ^a	Ik pēc trim nedēļām (kopā 5 devas)
No 25. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^b	Ik pēc četrām nedēļām

^a Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 3 nedēļām pirmo devu lieto 10. nedēļā.

^b Shēmā ar zāļu lietošanu ik pēc 4 nedēļām pirmo devu lieto 25. nedēļā.

Pirmo astoņu bortezomiba terapijas ciklu 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā jālieto 20 mg deksametazona devas, bet pacientiem pēc 75 gadu vecuma, kā arī pacientiem ar nepietiekamu ķermeņa masu (KMI < 18,5), vāji kontrolētu cukura diabētu vai agrāk bijušu steroīdo līdzekļu nepanesību jālieto mazāka deva – 20 mg nedēļā.

Informāciju par zāļu, kuras lieto kopā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai, devām un lietošanas shēmu, skatīt 5.1. apakšpunktā un atbilstošajos zāļu aprakstos.

AL amiloidoze

Devu shēma, zāles lietojot kombinācijā ar bortezomibu, ciklofosfamīdu un deksametazonu (četrus nedēļu ciklu shēmas)

Subkutānām injekcijām paredzētā DARZALEX šķīduma ieteicamā deva ir 1800 mg, kas aptuveni 3-5 minūšu laikā jāievada, kā norādīts 5. tabulā aprakstītajā devu plānā.

5. tabula. DARZALEX devu shēma AL amiloidozes ārstēšanai, zāles lietojot kombinācijā ar bortezomibu, ciklofosfamīdu un deksametazonu (VCd, četrus nedēļu ciklu dozēšanas shēma)^a

Nedēļas	Shēma
1.–8. nedēļa	katru nedēļu (kopā 8 devas)
9.–24. nedēļa ^b	ik pēc divām nedēļām (kopā 8 devas)
No 25. nedēļas līdz slimības progresēšanai ^c	ik pēc četrām nedēļām

^a Klīniskā pētījuma laikā DARZALEX tika lietots līdz slimības progresēšanai vai ne ilgāk kā 24 ciklus (~ 2 gadus) pēc pētāmo zāļu pirmās devas ievadīšanas.

^b Pirmā deva shēmā, kas paredz zāļu lietošanu ik pēc 2 nedēļām, jāievada 9. nedēļā.

^c Pirmā devu shēmā, kas paredz zāļu lietošanu ik pēc 4 nedēļām, jāievada 25. nedēļā.

To zāļu, kas tiek lietotas kopā ar DARZALEX šķīdumu subkutānām injekcijām, devas un lietošanas shēmas skatīt 5.1. apakšpunktā un attiecīgajos zāļu aprakstos.

Izlaista deva

Ja plānotā DARZALEX deva tiek izlaista, tā jāievada, cik ātri vien iespējams, un turpmāk devu ievadīšanas grafiks atbilstoši jāpielāgo, saglabājot terapijas intervālu.

Devas mainīšana

DARZALEX devas samazināšana nav ieteicama. Hematoloģiskas toksicitātes gadījumā var būt nepieciešama devas atlikšana līdz brīdim, kamēr atjaunojas asins šūnu skaits (skatīt 4.4. apakšpunktu). Informāciju par zālēm, kuras lieto kombinācijā ar DARZALEX, skatīt atbilstošajos zāļu aprakstos.

Klīniskajos pētījumos ISR kontrolei nebija jāmaina DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ievadīšanas ātrums vai deva.

Ieteicamās vienlaicīgi lietotās zāles

Zāles pirms injekcijas

Lai visiem pacientiem mazinātu ISR risku, 1-3 stundas pirms katras DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ievadīšanas ir jāievada (perorāli vai intravenozi) šādas zāles:

- kortikosteroīds (ilgstošas vai vidēji ilgus darbības)
 - Monoterapija:
100 mg metilprednizolona vai līdzvērtīgu citu zāļu. Pēc otrās injekcijas kortikosteroīda devu var samazināt līdz 60 mg metilprednizolona.
 - Kombinētā terapija:
20 mg deksametazona (vai līdzvērtīgu citu zāļu) pirms katras DARZALEX šķīduma subkutānas injekcijas. Ja deksametazons ir fona shēmas specifisks kortikosteroīds, tā terapeitiskā deva kalpos kā pirms injekcijas ievadāmās zāles DARZALEX ievadīšanas dienās (skatīt 5.1. apakšpunktu).
DARZALEX ievadīšanas dienās, ja pacienti ir saņēmuši deksametazonu (vai līdzvērtīgas zāles) kā zāles pirms injekcijas, papildu fona shēmas specifiskos kortikosteroīdus (piemēram, prednizonu) nedrīkst lietot;
- pretdrudža līdzekļi (paracetamols devā no 650 līdz 1000 mg);
- antihistamīna līdzeklis (difenhidramīns perorāli vai intravenozi devā no 25 līdz 50 mg vai līdzvērtīgas zāles).

Zāles pēc injekcijas

Pēc injekcijas ir jāievada šādas zāles, lai mazinātu vēlīnu ISR risku:

- monoterapija:
pacientiem pirmajā un otrajā dienā pēc katras injekcijas (sākot no nākošās dienas pēc injekcijas) perorāli jānozīmē kortikosteroīds (20 mg metilprednizolona vai līdzvērtīga vidēji ilgus vai ilgus darbības kortikosteroīda deva saskaņā ar vietējiem standartiem);

- kombinētā terapija:
dienā pēc DARZALEX injekcijas jāapsver iespēja perorāli lietot nelielu metilprednizolona devu (≤ 20 mg) dienā vai tai līdzvērtīgu citu zāļu devu. Tomēr, ja atbilstoši fona shēmai nākamajā dienā pēc DARZALEX injekcijas lieto kortikosteroīdu (piemēram, deksametazonu, prednizonu), papildu zāles pēc injekcijas var nebūt nepieciešamas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja pacientam pēc pirmajām trijām injekcijām nav būtisku ISR, kortikosteroīdu (izņemot to, kuri specifiski fona terapijai) lietošanu pēc injekcijas var pārtraukt.

Turklāt pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību anamnēzē jāapsver zāļu pēc injekcijas, tajā skaitā īsas vai ilgstošas darbības bronhodilatatoru un inhalējamu kortikosteroīdu, lietošana. Ja pacientam nav nopietnu ISR pēc pirmajām četrām injekcijām, šo inhalējamo līdzekļu lietošanu pēc injekcijas var pārtraukt pēc ārsta ieskatiem.

Herpes zoster vīrusa reaktivācijas profilakse

Herpes zoster vīrusa reaktivācijas novēršanai jāapsver pretvīrusu profilakse.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Formāli daratumumaba pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

DARZALEX drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa > 120 kg

Pastāvīgu (1800 mg) DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai devu ievadīšana ir pētīta ierobežotam skaitam pacientu ar ķermeņa masu > 120 kg, un efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Pašlaik ieteikumus par devas pielāgošanu atkarībā no ķermeņa masas nevar sniegt (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

DARZALEX subkutānā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai un ir jāinjicē tikai subkutāni, lietojot norādītās devas. Īpašus brīdinājumus pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Lai neaizsērētos hipodermiskās injekcijas adata, tā pie subkutānās infūzijas komplekta jāpievieno tieši pirms injekcijas.

15 ml DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai jāinjicē vēdera priekšējās sienas zemādas audos aptuveni 7,5 cm pa labi vai pa kreisi no nabas 3-5 minūšu laikā. DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai nedrīkst injicēt citās ķermeņa daļās, jo nav pieejami attiecīgi dati.

Katra nākamā injekcija jāizdara citā vietā.

DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt ķermeņa vietās, kur āda ir apsārtusi, ar asinsizplūdumiem, sāpīga, cieta vai sarētojusī.

Ja pacientam ir sāpes, injekcija uz laiku jāpārtrauc vai jāpalēnina. Ja injekcijas palēnināšana neatvieglo sāpes, atlikušās devas ievadīšanai var izvēlēties citu injekcijas vietu vēdera pretējā pusē.

Ārstēšanas laikā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai nedrīkst ievadīt tajā pašā vietā citas subkutānas zāles.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar infūziju saistītas reakcijas

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai var izraisīt smagas un/vai nopietnas ISR, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas. Klīniskajos pētījumos nopietnas ISR ir bijušas aptuveni 9 % pacientu (74/832). Vairums ISR radās pēc pirmās injekcijas, un tās bija 1.-2. smaguma pakāpes. ISR pēc nākamajām injekcijām ir novērotas 1 % pacientu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Laika mediāna līdz radās ISR pēc DARZALEX injekcijas bija 3,2 stundas (diapazons 0,15-83 stundas). Vairums ISR radās zāļu ievadīšanas dienā. Vēlīnas ISR radās 1 % pacientu.

ISR pazīmes un simptomi var būt saistīti ar elpceļiem, piemēram, deguna aizlikums, klepus, rīkles kairinājums, alergisks rinīts un sēkšana, kā arī drudzis, sāpes krūškurvī, nieze, drebuļi, vemšana, slikta dūša un hipotensija. Ir bijušas smagas reakcijas, tajā skaitā bronhu spazmas, hipoksija, aizdusa, hipertensija un tahikardija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem jānodrošina premedikācija ar prehistamīna līdzekļiem, pretdrudža līdzekļiem un kortikosteroīdiem, kā arī pacienti jākontrolē un jākonsultē par ISR, īpaši pēc pirmās un otrās injekcijas. Ja rodas anafilaktiskas vai dzīvībai bīstamas (4. pakāpes) reakcijas, nekavējoties jāsniedz atbilstoša pirmā palīdzība. Nekavējoties un pilnībā jāpārtrauc ārstēšana ar DARZALEX (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Vēlīnu ISR riska mazināšanai visiem pacientiem pēc DARZALEX injekcijas jālieto perorāli kortikosteroīdi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību anamnēzē pēc injekcijas var būt nepieciešamas papildu zāles, lai ārstētu elpošanas sistēmas komplikācijas. Pacientiem ar hronisku obstruktīvu plaušu slimību jāapsver nepieciešamība lietot zāles pēc injekcijas (piemēram, īslaicīgas un ilgstošas iedarbības bronhodilatatorus un inhalējamus kortikosteroīdus) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neitropēnija/trombocitopēnija

DARZALEX var palielināt fona terapijas ierosinātu neitropēniju un trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā periodiski jānosaka pilna asins aina atbilstoši fona terapijas zāļu ražotāja norādījumiem. Pacienti ar neitropēniju ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes. Lai atjaunotos asins šūnu skaits, var būt nepieciešams atlikt DARZALEX lietošanu. Pacientiem ar mazāku ķermeņa masu, kuri saņem DARZALEX subkutāno zāļu formu, novēroja lielākus neitropēnijas rādītājus, tomēr tas nebija saistīts ar lielākiem nopietnu infekciju rādītājiem. DARZALEX devas samazināšana nav ieteicama. Jāapsver atbalstošā terapija ar asins pārliešanu vai augšanas faktoriem.

Mijiedarbība ar netiešo antiglobulīna testu (netiešo Kumbsa testu)

Daratumumabs zemā pakāpē piesaistās pie eritrocītiem un var izraisīt pozitīvu atradi netiešā Kumbsa testā. Daratumumaba izraisītā pozitīvā atrade netiešajā Kumbsa testā var saglabāties 6 mēnešus pēc

pēdējās daratumumaba ievadīšanas. Jānorāda, ka pie eritrocītiem saistīties daratumumabs var maskēt antivielu atklāšanu pret nelielā daudzumā esošiem antigēniem pacienta serumā. Ietekmes uz pacienta ABO un Rh asins grupu noteikšanu nav.

Pirms daratumumaba terapijas uzsākšanas ir jānosaka genotips, un pacienti jāpakļauj skrīningam. Fenotipēšanu pirms daratumumaba terapijas uzsākšanas var apsvērt atbilstoši vietējai praksei. Daratumumabs neietekmē eritrocītu genotipēšanu, un to var veikt jebkurā laikā.

Ja ir plānota asins pārlišana, attiecīgā klīnika jāinformē par DARZALEX ietekmi uz netiešo antiglobulīna testu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nepieciešama neatliekama asins pārlišana, saskaņā ar vietējās asiņu bankas praksi var tikt pārlieti attiecībā uz krustotu saderību nepārbaudīti, ABO/RhD saderīgi eritrocīti.

Ietekme uz pilnīgas atbildes reakcijas noteikšanu

Daratumumabs ir cilvēka IgG kapa monoklonāla antivielas, ko var atklāt gan seruma proteīnu elektroforēzē (SPE), gan imūnfiksācijas (IFE) testos, ko izmanto klīniskai endogēnā M-proteīna kontrolei (skatīt 4.5. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ar IgG kapa mielomas proteīnu šī ietekme var traucēt pilnīgas atbildes reakcijas un slimības progresēšanas noteikšanu.

B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācija

Ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju, kas dažos gadījumos bija ar letālu iznākumu, pacientiem, kurus ārstēja ar DARZALEX. Pirms sākt ārstēšanu ar DARZALEX, visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings.

Pacienti ar pierādījumiem par BHV seropozitivitāti jākontrolē terapijas laikā un vismaz sešus mēnešus pēc DARZALEX terapijas, vai viņiem neattīstās BHV reaktivācijas klīniskās vai laboratoriskās pazīmes. Pacienti jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām. Apsveriet konsultāciju ar hepatīta speciālistu atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Ja pacientam DARZALEX lietošanas laikā reaktivējas BHV, pārtrauciet ārstēšanu ar DARZALEX un sāciet atbilstošu ārstēšanu. DARZALEX terapijas atsākšana pacientiem, kuru BHV reaktivācija tiek atbilstoši kontrolēta, ir jāapspriež ar ārstiem, kuriem ir pieredze BHV slimības ārstēšanā.

Kermeņa masa (>120 kg)

Pacientiem ar ķermeņa masu >120 kg DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Šīs zāles satur sorbītu (E420). Pacienti ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot šīs zāles (skatīt 2. punktu).

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, t. i., - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Tā kā daratumumabs ir IgG1κ monoklonālā antivielas, maz ticams, ka izvadīšana caur nierēm un aknu enzīmu mediētais neizmainīta daratumumaba metabolisms ir nozīmīgs eliminācijas ceļš. Tādēļ nav paredzams, ka izolēta zāles metabolizējošo enzīmu mainība varētu ietekmēt daratumumaba elimināciju. Izteiktās afinitātes dēļ pret unikālu epitopu uz CD38 daratumumaba ietekme uz zāles metabolizējošiem enzīmiem nav gaidāma.

Daratumumaba intravenozi vai subkutāni ievadāmo formu kombinācijas ar lenalidomīdu, pomalidomīdu, talidomīdu, bortezomību, melfalānu, prednizonu, karfilzomību, ciklofosfamīdu un deksametazonu klīniskās farmakokinētikas novērtējumos nav atklāta klīniski nozīmīga daratumumaba mijiedarbība ar šīm mazmolekulārajām zālēm.

Ietekme uz netiešo antiglobulīna testu (netiešo Kumbsa testu)

Daratumumabs piesaistās pie CD38 uz eritrocītu virsmas un ietekmē asins saderības izmeklējumus, tajā skaitā antivielu skrīningu un krustenisku saskaņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daratumumaba ietekmes mazināšanas metodes ietver reaģenta eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai atrautu piesaistīto daratumumabu, vai citas vietēji validētas metodes. Tā kā Kella asins grupu sistēma ir arī jutīga pret apstrādi ar DTT, Kella negatīvās vienības jāpiegādā pēc alloantivielu izslēgšanas vai identificēšanas, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus. Kā alternatīvu var apsvērt arī fenotipēšanu vai genotipēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ietekme uz seruma proteīnu elektroforēzes un imūnfiksācijas testiem

Daratumumabu var atklāt seruma proteīnu elektroforēzes (SPE) un imūnfiksācijas (IFE) testos, ko izmanto slimības monoklonālo imūnglobulīnu (M proteīna) kontrolei. Tas var izraisīt pseidopozitīvus SPE un IFE testu rezultātus pacientiem ar IgG kappa mielomas proteīnu, ietekmējot sākotnējo pilnīgas atbildes reakcijas vērtējumu atbilstoši Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group; IMWG*) kritērijiem. Pacientiem ar ilgstoši ļoti labu daļēju atbildes reakciju gadījumos, kad ir aizdomas par daratumumaba ietekmi, jāapsver daratumumabam specifiska IFE testa izmantošana, lai atšķirtu daratumumabu no reziduālā endogēnā M proteīna pacienta serumā, lai būtu vieglāk konstatēt pilnīgu atbildes reakciju.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija

Reproduktīvā vecuma sievietēm jālieto efektīva kontracepcijas metode daratumumaba terapijas laikā un 3 mēnešus pēc tās beigām.

Grūtniecība

Dati no pētījumiem par cilvēkiem vai ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu daratumumaba lietošanas radīto risku grūtniecēm. IgG1 monoklonālās antivielas šķērso placentu pēc pirmā grūtniecības trimestra. Tādēļ daratumumabu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien terapijas sniegtais ieguvums sievietei nepārsniedz iespējamo risku auglim. Ja pacientei iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai daratumumabs izdalās cilvēka vai dzīvnieku pienā. Mātes IgG izdalās cilvēka pienā, taču jaundzimušā un zīdaiņa asinsritē nenonāk būtiskā daudzumā, jo tiek noārdīts kuņģa un zarnu traktā un neuzsūcas.

Daratumumaba ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma. Lēmums pārtraukt bēna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar DARZALEX jāpieņem, novērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati, kas ļautu noteikt daratumumaba iespējamo ietekmi uz fertilitāti vīriešiem vai sievietēm, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

DARZALEX neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Taču pacientiem, kuri lietojuši daratumumabu, ziņots par nogurumu, kas jāņem vērā, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot daratumumabu (intravenozu vai subkutānu zāļu formu) monoterapijā vai kombinētā terapijā, visbiežākās jebkuras smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības (novērotas $\geq 20\%$ pacientu) bija ISR, nogurums, slikta dūša, caureja, aizcietējums, drudzis, aizdusa, klepus, neitropēnija,

trombocitopēnija, anēmija, perifēra tūska, astēnija, perifēra sensorā neiropātija un augšējo elpceļu infekcija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija pneimonija, bronhīts, augšējo elpceļu infekcija, sepse, plaušu tūska, gripa, drudzis, dehidrācija, caureja, priekšskambaru fibrilācija un sinkope.

DARZALEX subkutāni ievadāmās formas drošuma īpašības ir līdzīgas intravenozi ievadāmās formas drošuma īpašībām, izņemot to, ka retāk rodas ar injekcijām saistītas reakcijas (ISR). III fāzes pētījumā MMY3012 neitropēnija bija vienīgā nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots par $\geq 5\%$ biežāk, lietojot DARZALEX subkutāno zāļu formu nekā lietojot intravenozo daratumumabu (3. vai 4. pakāpe, attiecīgi 13, salīdzinot ar 8 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

6. tabulā ir apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem pēc DARZALEX subkutānas vai intravenozas zāļu formas lietošanas.

Šie dati attiecas uz DARZALEX (1800 mg) subkutānas zāļu formas iedarbību uz 639 pacientiem ar multiplo mielomu (MM). Dati attiecas uz 260 pacientiem III fāzes, aktīvi kontrolētā pētījumā MMY3012, kuri saņēma DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai monoterapijā, un 149 pacientiem, kuri ar aktīvo vielu kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3013 saņēma DARZALEX subkutāni ievadāmo formu kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu (D-Pd). Šie dati attiecas arī uz trim atklātiem klīniskajiem pētījumiem, kuros pacienti saņēma DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai monoterapijā (n = 31, MMY1004 un MMY1008), un pētījumu MMY2040, kurā pacienti saņēma DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai kombinācijā ar bortezomību, melfalānu un prednizonu (D-VMP, n = 67), lenalidomīdu un deksametazonu (Drd,-Rd, n = 65) vai bortezomību, lenalidomīdu un deksametazonu (D-VRd, n = 67). Turklāt dati atspoguļo arī iedarbību uz 193 pacientiem ar jaundiagnosticētu AL amiloidozi, kuri piedalījās ar aktīvo vielu kontrolētā III fāzes pētījumā AMY3001 un tā laikā saņēma DARZALEX subkutāni ievadāmo formu kombinācijā ar bortezomību, ciklofosfamīdu un deksametazonu (D-VCd).

Dati par drošumu attiecas arī uz intravenozai daratumumaba (16 mg/kg) iedarbību 2324 pacientiem ar multiplo mielomu, tajā skaitā 1910 pacientiem, kuri saņēma daratumumabu intravenozi kombinācijā ar fona terapijas shēmām, un 414 pacientiem, kuri saņēma daratumumabu intravenozi monoterapijā. Ir iekļautas arī pēcreģistrācijas periodā novērotās nevēlamās blakusparādības.

Biezums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($no \geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($no \geq 1000$ līdz $< 1/100$), reti ($no \geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības, ja tās ir novērotas, norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem ar multiplo mielomu un AL amiloidozi, kuri ārstēti ar intravenozu vai subkutānu daratumumabu

Orgānu sistēma	Nevēlamās blakusparādības	Sastopamība	% sastopamība	
			Jebkuras pakāpes	3.–4. pakāpes
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcijas ^a	Ļoti bieži	37	2
	Pneimonija ^a		17	10
	Bronhīts ^a		14	1
	Urīnceļu infekcijas	Bieži	6	1
	Gripa		4	1 [#]
	Sepse ^a		4	3
	Citomegalovīrusa infekcija ^a	Retāk	< 1	< 1 [#]
	B hepatīta vīrusa reaktivācija		< 1	< 1
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Neitropēnija ^a	Ļoti bieži	39	33
	Trombocitopēnija ^a		29	17
	Anēmija ^a		27	12
	Limfopēnija ^a		14	11
	Leikopēnija ^a		11	6
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilaktiskas reakcijas ^b	Reti	–	–

Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	10	1
	Hiperglikēmija	Bieži	6	3
	Hipokalciēmija		5	1
	Dehidratācija		2	1 [#]
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs	Ļoti bieži	15	1 [#]
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra sensora neiropātija	Ļoti bieži	26	3
	Galvassāpes		10	< 1 [#]
	Reibonis	Bieži	9	< 1 [#]
	Parestēzija		9	< 1
	Sinkope		3	2 [#]
Sirds funkcijas traucējumi	Priekškambaru fibrilācija	Bieži	3	1
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^a	Bieži	9	4
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Klepus ^a	Ļoti bieži	21	< 1 [#]
	Aizdusa ^a		18	2
	Plaušu tūska ^a	Bieži	1	< 1
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži	29	4
	Aizcietējums		28	1
	Slikta dūša		22	1 [#]
	Vemšana		14	1 [#]
	Pankreatīts ^a	Bieži	1	< 1
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Ļoti bieži	10	1 [#]
	Nieze	Bieži	6	< 1 [#]
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes	Ļoti bieži	16	2
	Muskuļu spazmas		11	< 1 [#]
	Locītavu sāpes		10	< 1 [#]
	Krūškurvja skeleta-muskuļu sāpes	Bieži	6	< 1 [#]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Ļoti bieži	23	4
	Perifēra tūska ^a		22	1
	Drudzis		21	1
	Astēnija		18	2
	Drebuļi	Bieži	8	< 1 [#]
	Reakcijas injekcijas vietā ^{d, e}	Bieži	8	0
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītās reakcijas ^c			
	Pēc intravenozas daratumumaba ievadīšanas ^f	Ļoti bieži	39	5
	Pēc subkutānas daratumumaba ievadīšanas ^e	Bieži	9	1 [#]

[#] Neviena 4. pakāpes reakcija.

^a Norādīta terminu grupa.

^b Pamatojas uz pēcreģistrācijas periodā novērotajām nevēlamajām blakusparādībām.

^c Ar infūziju saistītās reakcijas ietver terminus, ko pētnieki noteica kā saistītus ar daratumumaba infūziju/injekciju.

^d Reakcijas injekcijas vietā ietver terminus, ko pētnieki noteica kā saistītus ar daratumumaba injekciju.

^e Biežums pamatojas tikai uz subkutāna daratumumaba pētījumu rezultātiem (n = 832).

^e Biežums pamatojas tikai uz intravenoza daratumumaba pētījumu rezultātiem (n = 2324).

Piezīme: pamatojoties uz datiem par 3156 pacientiem ar multiplo mielomu un AL amiloidozi, kuri tika ārstēti ar intravenozu vai subkutānu daratumumabu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas (ISR)

DARZALEX subkutānās zāļu formas klīniskajos pētījumos (monoterapijā un kombinētā terapijā, n = 832) jebkuras pakāpes ISR sastopamība bija 8,2 % pēc pirmās DARZALEX injekcijas (1800 mg 1. nedēļā), 0,4 % - pēc injekcijas 2. nedēļā un 1,1 % pēc nākamajām injekcijām. 3. pakāpes ISR novēroja 0,8 % pacientu. 4. pakāpes ISR neradās nevienam pacientam.

ISR pazīmes ir simptomi var ietvert elpošanas sistēmas simptomus, piemēram, deguna aizlikumu, klepu, rīkles kairinājumu, alerģisku rinītu un sēkšanu, kā arī drudzi, sāpes krūtīs, niezi, drebuļus, vemšanu, sliktu dūšu un hipotensiju. Novērotas arī smagas reakcijas, tajā skaitā bronhu spazmas, hipoksija, aizdusa, hipertensija un tahikardija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Reakcijas injekcijas vietā (RIV)

DARZALEX subkutānās zāļu formas klīniskajos pētījumos (n = 832) jebkuras pakāpes reakcijas injekcijas vietā sastopamība bija 7,7 %. 3. vai 4. pakāpes RIV netika novērotas. Visbiežākās (>1%) RIV bija eritēma.

Infekcijas

Pacientiem ar multiplo mielomu, kuri saņēma daratumumabu kā monoterapiju, infekciju kopējā sastopamība (52,9 %) bija līdzīga tai, kas novērota daratumumaba intravenozās ievadīšanas grupās (50,0 %). 3. vai 4. pakāpes infekciju sastopamība DARZALEX subkutānās (11,7%) un intravenozās ievadīšanas (1,3%) grupās bija līdzīga. Vairumā gadījumu infekcijas bija kontrolējamas, un to dēļ ārstēšana bija jāpārtrauc reti. Visos pētījumos visbiežākā 3. vai 4. pakāpes infekcija bija pneimonija. Ar aktīvo vielu kontrolētajos pētījumos infekciju dēļ tika pārtraukta 1–4 % pacientu ārstēšana. Letālās infekcijas galvenokārt bija pneimonija un sepse.

Ziņots, ka pacientiem ar multiplo mielomu, kuri kombinētā terapijā bija saņēmuši daratumumabu intravenozi, radās tālāk minētais.

3. vai 4. pakāpes infekcijas:

pētījumi par pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%;

pētījumi par jaundiagnosticētiem pacientiem: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%, VTd: 20%.

5. pakāpes (letālās) infekcijas:

pētījumi par pacientiem ar recidivējošu/refraktāru slimību: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%;

pētījumi par jaundiagnosticētiem pacientiem: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Ziņots, ka pacientiem ar multiplo mielomu, kuri DARZALEX subkutāni ievadāmo formu saņēma kombinācijās ar citām zālēm, radās tālāk minētais.

3. vai 4. pakāpes infekcijas: DPd: 28 %, Pd: 23 %

5. pakāpes (letālās) infekcijas: DPd: 5 %, Pd: 3 %

Atšifrējums: D=daratumumabs; Vd=bortezomibs-deksametazons; Rd=lenalidomīds-deksametazons; Pd=pomalidomīds-deksametazons; VMP=bortezomibs-melfalāns-prednizons; Vtd = bortezomibs-talidomīds-deksametazons.

Ziņots, ka pacientiem ar AL amiloidozi, kuri DARZALEX subkutāni ievadāmo formu saņēma kombinācijās ar citām zālēm, radās tālākminētais.

3. vai 4. pakāpes infekcijas: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

5. pakāpes infekcijas: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Atšifrējums: D=daratumumabs; VCd=bortezomibs-ciklofosfamīds-deksametazons.

Hemolīze

Pastāv teorētisks hemolīzes risks. Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas drošuma datus tiks veikta pastāvīga šo drošuma signālu kontrole.

Sirds funkcijas traucējumi un ar AL amiloidozi saistīta kardiomiopātija

Vairumam pacientu, kuri piedalījās pētījumā AMY3001, jau tā sākumā bija ar AL amiloidozi saistīta kardiomiopātija (D-VCd 72 % pret VCd 71 %). 3. vai 4. pakāpes sirds funkcijas traucējumi radās 11 % D-VCd saņēmušo pacientu salīdzinājumā ar 10 % VCd saņēmušo pacientu, un nopietni sirds funkcijas traucējumi bija attiecīgi 16 % pret 13 % D-VCd un VCd saņēmušo pacientu. Nopietni sirds funkcijas traucējumi, kas radās ≥ 2 % pacientu, izpaudās kā sirds mazspēja (D-VCd 6,2 % pret VCd 4,3 %), sirds apstāšanās (D-VCd 3,6 % pret VCd 1,6 %) un priekškambaru fibrilācija (D-VCd 2,1 % pret VCd 1,1 %). Visiem pacientiem, kam bija nopietni vai letāli sirds funkcijas traucējumi, ar

AL amiloidozi saistīta kardiomiopātija bija jau pētījuma sākumā. Kad tiek salīdzināta sirds funkcijas traucējumu sastopamība divās terapijas grupās, jāņem vērā, ka D-VCd grupā ārstēšanas ilguma mediāna ir lielāka nekā VCd grupā (attiecīgi 9,6 mēneši pret 5,3 mēnešiem). Pēc iedarbības ilguma koriģētā 3. vai 4. pakāpes sirds funkcijas traucējumu (1,2 pret 2,3), sirds mazspējas (0,5 pret 0,6), sirds apstāšanās (0,1 pret 0,0) un priekškambaru fibrilācijas (0,2 pret 0,1) sastopamība (to riskam pakļauto pacientu skaits, kuriem 100 pacientmēnešos bijuši gadījumi) D-VCd grupā bija līdzīga tai, kas tika novērota VCd grupā.

Pētījumā AMY3001, kura laikā novērošanas ilguma mediāna bija 11,4 mēneši, abās terapijas grupās (14 % D-VCd grupā pret 15 % VCd grupā) visu nāves gadījumu galvenais cēlonis bija ar AL amiloidozi saistīta kardiomiopātija.

Citas īpašas populācijas

III fāzes pētījumā MMY3007, kurā D-VMP terapija tika salīdzināta ar VMP terapiju pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu, kuriem nebija piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija, drošuma analīze tādu pacientu apakšgrupā, kuru ECOG funkcionālo spēju skalas vērtības bija 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), atbilda kopējai populācijai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

No 3549 pacientiem, kuri bija saņēmuši ieteicamās daratumumaba devas (832 pacienti tās saņēma subkutāni un 2717 pacienti – intravenozi), 38% pacientu bija 65 līdz ne vairāk kā 75 gadus veci, un 16 % pacientu bija vismaz 75 gadus veci. Kopumā netika novērotas nekādas ar vecumu saistītas zāļu efektivitātes atšķirības. Gados vecākiem pacientiem nopietnu blakusparādību sastopamība bija lielāka nekā gados jaunākiem pacientiem. Pacientiem, kuriem bija recidivējoša un refraktāra multiplā mieloma (n = 1976), visbiežāk sastopamās nopietnās blakusparādības, kuras radās gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem, bija pneimonija un sepse. Pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu multiplo mielomu, kuri nebija piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (n = 777), visbiežāk sastopamā nopietnā blakusparādība, kas radās gados vecākiem (≥ 75 gadus veciem) pacientiem, bija pneimonija. Starp pacientiem, kuriem bija jaundiagnosticēta AL amiloidoze (n = 193), visbiežākā nopietnā blakusparādība gados vecākiem (vismaz 65 gadus veciem) pacientiem bija pneimonija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Klīniskos pētījumos nav pieredzes ar šo zāļu pārdozēšanu.

Terapija

Specifisks antidots daratumumaba pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā jānovēro, vai pacientam nerodas jebkādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jāsāk piemērota simptomātiska terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATĶ kods: L01XC24

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai satur rekombinantu cilvēka hialuronidāzi (rHuPH20). Tās lokālā un pārejošā iedarbība zemādas audu ekstracelulārajā matricā noārda hialuronānu (HA) – dabisku glikoaminoglikānu, kas ir sastopams visā organismā. Noārdīšanās notiek, šķeļoties saitei starp

divām HA veidojošām cukuru molekulām – N-acetilglikozamīnu un glikuronskābi. rHuPH20 eliminācijas pusperiods ādā ir īsāks par 30 minūtēm. Straujās hialuronāna biosintēzes dēļ tā normālais līmenis zemādas audos atjaunojas 24–48 stundu laikā.

Darbības mehānisms

Daratumumabs ir cilvēka monoklonāla IgG1κ anti viela (mAb), kas saistās ar CD38 proteīnu, kura ekspresija izpaužas uz dažādu hematoloģisko audzēju šūnu virsmas, arī klonālo plazmas šūnu virsmas multiplās mielomas un AL amiloidozes gadījumos, kā arī uz citu tipu šūnu un audu virsmām. CD38 proteīnam ir daudzas funkcijas, piemēram, receptora mediēta šūnu adhēzija, signālu pārvade un enzimatiskā aktivitāte.

Daratumumabam pierādīta spēja spēcīgi inhibēt CD38 ekspresējošo audzēja šūnu augšanu *in vivo*. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, daratumumabs var izmantot daudzas efektora funkcijas, panākot imūnās sistēmas mediētu audzēja šūnu bojāeju. Šie pētījumi liecina, ka daratumumabs var ierosināt audzēja šūnu līzi ar komplementatkarīgas citotoksicitātes, antivielatkarīgas šūnu mediētas citotoksicitātes un antivielatkarīgas šūnu fagocitozes palīdzību ļaundabīgos audzējos, kas ekspresē CD38. Daratumumaba mediētās šūnu līzes dēļ samazinās no mieloīdajiem audiem izdalīto supresoršūnu (CD38 un MDSC), regulējošo T šūnu (CD38 un T_{reg}) un B šūnu (CD38 un B_{reg}) apakšgrupa. Zināms, ka T šūnas (CD3+, CD4+ un CD8+) atkarībā no attīstības stadijas un aktivizācijas pakāpes ekspresē arī CD38. Lietojot daratumumabu, perifērajās pilnasinīs un kaulu smadzenēs tika novērota būtiska CD4+ un CD8+ T šūnu absolūtā skaita un limfocītu procentuālā īpatsvara palielināšanās. Turklāt T šūnu receptoru DNS sekvencēšanā tika apstiprināta T šūnu klonalitātes palielināšanās daratumumaba terapijas gadījumā, kas liecina par imūnmodulējošu iedarbību, kas var veicināt klīnisku atbildes reakciju.

In vitro daratumumabs ierosināja apoptozi pēc Fc mediētas šķērsaistīšanās. Bez tam daratumumabs modulēja CD38 fermentatīvo aktivitāti, inhibējot ciklāzes enzīma aktivitāti un stimulējot hidrolāzes aktivitāti. Šīs *in vitro* novērotās ietekmes nozīme klīniskos apstākļos, kā arī ietekme uz audzēja augšanu nav labi zināma.

Farmakodinamiskā iedarbība

Dabisko galējājsūnu (NK) un T šūnu skaits

Zināms, ka NK šūnām ir augsts CD38 ekspresijas līmenis un ka tās ir jutīgas pret daratumumaba mediēto šūnu līzi. Daratumumaba terapijas laikā novērota kopējā NK šūnu (CD16+CD56+), kā arī aktivētu (CD16+CD56^{dim}) NK šūnu absolūtā skaita un procentuālā īpatsvara samazināšanās perifēriskās pilnasinīs un kaulu smadzenēs. Taču NK šūnu līmenis sākotnējā stāvoklī neuzrādīja saistību ar klīnisko atbildes reakciju.

Imūngenitāte

Ārstēšanas izraisītas anti vielas pret daratumumabu radās mazāk nekā 1% pacientu ar multiplu mielomu un AL amiloidozi, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar subkutāni ievadītu daratumumabu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm.

Pacientiem ar multiplu mielomu un AL amiloidozi ārstēšanas izraisītu neneutralizējošo anti vielu pret rHuPH20 sastopamība bija 7,3 % (55/750) pacientiem, kuri saņēma vai nu subkutāni ievadītu DARZALEX monoterapijā, vai subkutāni ievadītu DARZALEX kombinācijā ar citām zālēm. Anti vielas pret rHuPH20 neietekmēja daratumumaba iedarbību. Anti vielu pret daratumumabu vai pret rHuPH20 veidošanās pēc ārstēšanas ar DARZALEX subkutāno zāļu formu klīniskā nozīme nav zināma.

Klīniskā pieredze, lietojot DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai (subkutāno zāļu formu)

Recidivējošas/refraktāras multiplās mielomas monoterapija

MMY3012 bija atklāts, randomizēts III fāzes līdzvērtības pētījums, kurā salīdzināja ārstēšanas ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai (1800 mg devām) efektivitāti un drošumu ar intravenozi ievadītu daratumumabu (16 mg/kg devām) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplu mielomu, kuri jau bija saņēmuši vismaz trīs izvēles terapijas, tajā skaitā proteasomu inhibitoru un imūnmodulējošu līdzekli, vai kuri bija dubultrefraktāri pret proteasomu inhibitoru (PI) un

imūnmodulējošo līdzekli (IMiD). Ārstēšanu turpināja līdz nepieņemamai toksicitātei vai slimības progresēšanai.

Pavisam tika randomizēti 522 pacienti – 263 DARZALEX subkutānās zāļu formas grupā un 259 daratumumaba intravenozās zāļu formas grupā. Sākotnējie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji abās terapijas grupās bija līdzīgi. Pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi (33-92). 55 % bija vīrieši, un 78 % bija eiropēdi. Pacientu ķermeņa masas mediāna bija 73 kg (29–138 kg). Pacientu jau saņemto terapijas izvēļu skaita mediāna bija 4. Kopumā 51 % pacientu iepriekš bija autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), visi pacienti jau bija ārstēti gan ar PI, gan IMiD, un lielākā daļa pacientu bija refraktāri pret jau saņemto sistēmisko terapiju, tajā skaitā pret PI un IMiD (49 %).

Pētījumā tika sasniegti primārie mērķa kritēriji – kopējās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc IMWG atbildes reakcijas kritērijiem (7. tabula) un maksimālā C_{min} 3. cikla 1. dienā pirms devas ievadīšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

7. tabula. Pētījuma MMY3012 galvenie rezultāti

	Daratumumabs subkutāni (n = 263)	Daratumumabs intravenozi (n = 259)
Primārais mērķa kritērijs		
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % TI (%)	(35,1 %, 47,3 %)	(31,2 %, 43,3 %)
Atbildes reakcijas rādītāju attiecība(95 % TI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR vai labāka, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundārais mērķa kritērijs		
Ar infūziju saistīto reakciju rādītājs, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mēneši		
Mediāna (95 % TI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Riska attiecība (95% TI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b P vērtība < 0,0001 pēc līdzvērtības hipotēzes Feringtona-Meninga testa.

^c Pamatojoties uz drošuma vērtēšanas populāciju. P vērtība < 0,0001 pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

Drošuma un panesamības rezultāti, tajā skaitā pacientiem ar mazāku ķermeņa masu, bija atbilstoši jau zināmajam DARZALEX subkutānās zāļu formas un intravenozā daratumumaba drošuma profilam.

Modificētās CTSQ, pacientu ziņoto iznākumu anketas, kas vērtē pacienta apmierinātību ar ārstēšanu, rezultāti pierādīja, ka DARZALEX subkutāno zāļu formu saņēmušie pacienti bija vairāk apmierināti ar ārstēšanu nekā pacienti, kuri daratumumabu saņēma intravenozi, tomēr atklātie pētījumi ir pakļauti sistēmiskas kļūdas iespējai.

Kombinēta multiplās mielomas terapija

MMY2040 bija atklāts pētījums, kurā izvērtēja 1800 mg DARZALEX subkutānās zāļu formas devu efektivitāti un drošumu, lietojot:

- kombinācijā ar bortezomību, melfalānu un prednizonu (D-VMP) pacientiem ar jaundiagnostisku multiplo mielomu (MM), kuri nav piemēroti transplantācijai. Bortezomību ievadīja subkutānas injekcijas veidā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā pirmā sešu nedēļu cikla 1., 2., 4. un 5. nedēļā (1. cikls, 8 devas), pēc tam ievadīja vienu reizi nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā vēl astoņu 6 nedēļu ciklus (2.-9. cikls; 4 devas katrā ciklā). 9 mg/m² melfalāna un 60 mg/m² prednizona perorāli lietoja deviņu 6 nedēļu cikla 1.–4. dienā (1.-9. cikls). DARZALEX subkutānās zāļu formas lietošanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei;
- kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (Drd-Rd) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru MM. Lenalidomīdu (25 mg vienu reizi dienā perorāli atkārtoti 28 dienu [4 nedēļi])

ciklu 1.-21. dienā) lietoja kopā ar mazām deksametazona devām 40 mg nedēļā (vai samazināta deva 20 mg nedēļā > 75 gadus veciem pacientiem vai pacientiem ar KMI < 18,5). DARZALEX subkutānās zāļu formas lietošanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei;

- kombinācijā ar bortezomibu, lenalidomīdu un deksametazonu (D-VRd) pacientiem ar jaundiagnostisku MM, kuri ir piemēroti transplantācijai. Bortezomibu ievadīja subkutānās injekcijas veidā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā 1. un 2. nedēļā. Triju nedēļu ciklos lenalidomīdu lietoja perorāli 25 mg vienu reizi dienā no 1. līdz 14. dienai; deksametazonu lietoja mazās devās 40 mg nedēļā. Terapijas kopējais ilgums bija četri cikli.

Pavisam bija iekļauti 199 pacienti (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Efektivitātes rezultāti tika iegūti pēc datorālgoritma, izmantojot IMWG kritērijus. Pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs – ORR D-VMP un D-Rd grupā un primārais mērķa kritērijs – VGPR vai labāka D-VRd grupā (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētījumā MMY2040

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % TI (%)	(81,3 %, 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %, 99,5 %)
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR vai labāka (sCR+CR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % TI (%)	(67,6 %, 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %, 80,6 %)

D-VMP – daratumumabs-bortezomibs-melfalāns-prednizons; D-Rd – daratumumabs-lenalidomīds-deksametazons; D-VRd – daratumumabs-bortezomibs-lenalidomīds-deksametazons; daratumumabs – DARZALEX subkutānā zāļu forma; TI – ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstētajiem pacientiem.

Kombinēta ārstēšana ar pomalidomīdu un deksametazonu (Pd)

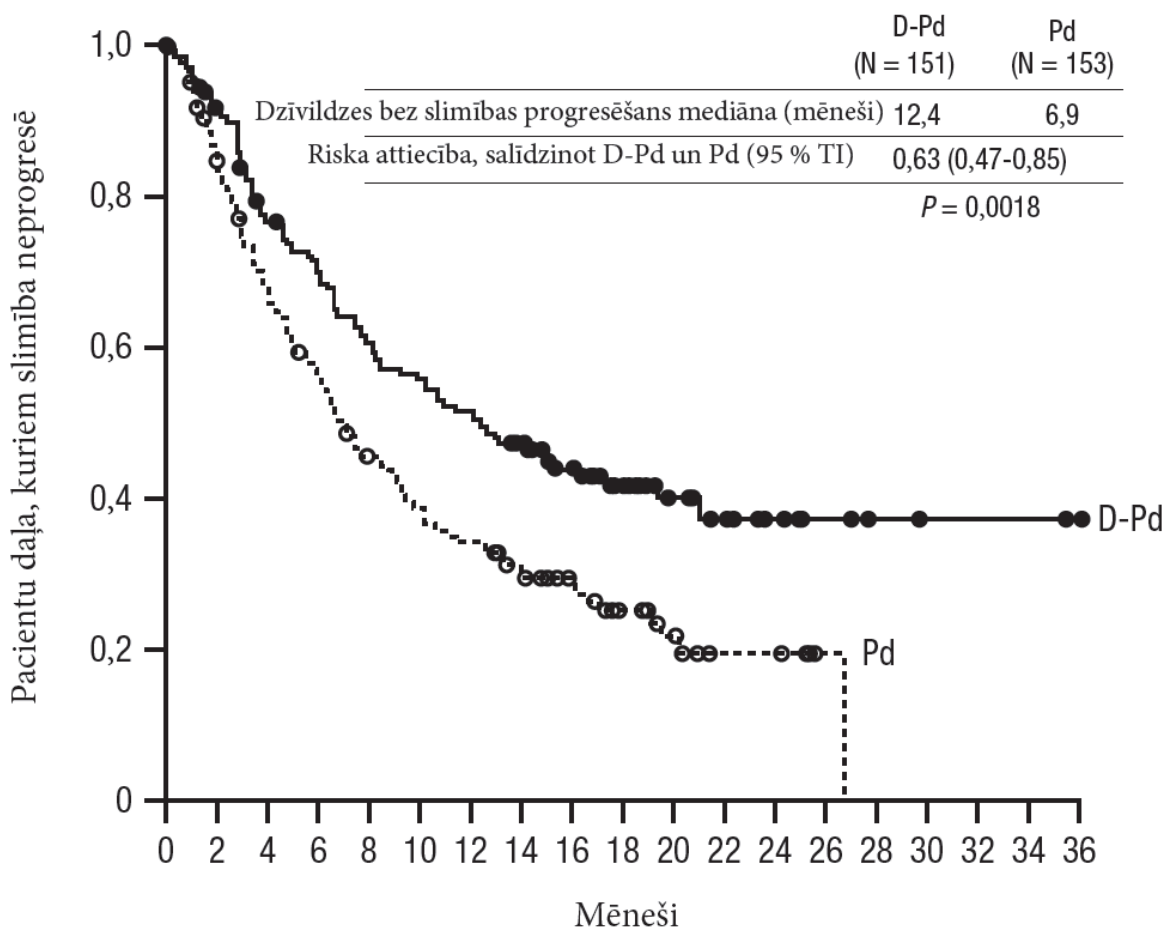
Pētījums MMY3013 bija nemaskēts randomizēts, ar aktīvo vielu kontrolēts klīniskais III fāzes pētījums, kura laikā tika salīdzināta tādu pacientu, kuriem bija multiplā mieloma un kuri jau bija saņēmuši vismaz vienu terapijas līniju, izmantojot lenalidomīda un proteasomu inhibitoru (PI), ārstēšana ar 1800 mg DARZALEX subkutāni ievadāmās formas devām kombinācijā ar pomalidomīdu un mazām deksametazona devām (D-Pd) un ārstēšana ar pomalidomīdu un mazām deksametazona devām (Pd). Pomalidomīds (perorāli 4 mg vienu reizi dienā atkārtoto 28 dienu jeb četru nedēļu ciklu 1.-21. dienā) tika lietots kopā ar mazām perorāli vai intravenozi lietojamām deksametazona devām 40 mg nedēļā vai arī tā deva > 75 gadus veciem pacientiem tika samazināta līdz 20 mg nedēļā. DARZALEX subkutānās formas ievadīšanas dienās 20 mg deksametazona deva tika ievadīta premedikācijai, un atlikusī devas daļa tika ievadīta nākamajā dienā pēc DARZALEX ievadīšanas. Pacientiem, kuri saņēma samazinātu deksametazona devu, visa 20 mg deva tika lietota premedikācijai pirms DARZALEX subkutāni lietojamās formas ievadīšanas. Pomalidomīda un deksametazona devas tika pielāgotas saskaņā ar ražotāju informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu. Abu grupu pacientu ārstēšana tika turpināta līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Pavisam tika randomizēti 304 pacienti – 151 D-Pd grupā un 153 Pd grupā. Šajā pētījumā tika iekļauti pacienti, kuriem bija dokumentēta slimības progresēšana vai bija pabeigta pēdējās shēmas izmantošana. Saskaņā ar pomalidomīda zāļu aprakstā sniegto informāciju no pētījuma tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekšējā terapijas kursa laikā bija novēroti ≥ 3. pakāpes izsitumi. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības abās terapijas grupās bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 67 gadi (35–90 gadi), 18 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 53 % bija vīrieši, un 89 %

pacientu bija eiropēidi. Pacientu jau saņemto terapijas līniju skaita mediāna bija 2. Visi pacienti jau bija ārstēti ar proteasomu inhibitora (PI) un lenalidomīda kombināciju, un 56 % pacientu jau bija transplantētas cilmes šūnas (izdarīta ACŠT). Deviņdesmit seši procenti (96 %) pacientu iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar bortezomību. Lielākā daļa pacientu bija refraktāri pret lenalidomīdu (80 %) vai PI (48 %) vai gan imūnmodulatoru, gan PI (42 %). Vienpadsmit % pacientu jau bija saņēmuši vienu terapijas līniju. Visi pacienti bija refraktāri pret lenalidomīdu, un 32,4 % pacientu bija refraktāri gan pret lenalidomīdu, gan PI. Efektivitāte tika vērtēta pēc dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS), pamatojoties uz Mielomas pētījumu starptautiskās darba grupas (IMWG, *International Myeloma Working Group*) kritērijiem.

Pēc novērošanas, kuras ilguma mediāna bija līdz 16,9 mēnešiem, pētījumā MMY3013 novērotās PFS primārās analīzes laikā tika atklāts, ka salīdzinājumā ar Pd grupu D-Pd grupas pacientu stāvoklis ir statistiski nozīmīgi uzlabojies. D-Pd un Pd grupā PFS mediāna bija attiecīgi 12,4 un 6,9 mēneši (RA 95 % TI: 0,63 [0,47–0,85], p vērtība = 0,0018), un tas nozīmē, ka salīdzinājumā ar Pd ārstētajiem pacientiem ar D-Pd ārstētajiem pacientiem bija par 37 % samazinājies slimības progresēšanas vai nāves risks. OS mediāna nevienā terapijas grupā netika sasniegta.

1. attēls. Pētījuma MMY3013 primārās PFS analīzes *Kaplan-Meier* līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits

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

Pārējie pētījumā MMY3013 iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula. Pētījumā MMY3013^a iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	D-Rd (n = 151)	Pd (n = 153)
Kopējā atbildes reakcijas sastopamība (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p vērtība ^b	< 0,0001	
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
Negatīvas MRD rādītājs^c, n (%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % TI (%)	(4,7–14,3 %)	(0,4–5,6 %)
p vērtība ^d	0,0102	

D-Pd=daratumumabs-pomalidomīds-deksametazons; Pd=pomalidomīds-deksametazons; MRD=minimāla atlikusī slimība; TI=ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju

^b Pēc stratifikācijas faktoriem koriģētā p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Negatīvas MRD rādītāju pamato ārstēt paredzētā populācija un robežvērtība 10^{-5}

^d p-vērtības iegūtas pēc Fišera precīzo parametru testa.

Reagējošajiem pacientiem laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1 mēnesis (0,9–9,1 mēnesis) D-Pd grupā un 1,9 mēneši (0,9–17,3 mēneši) Pd grupā. D-Pd grupā netika sasniegta atbildes reakcijas ilguma mediāna (1 līdz 34,9+ mēneši), un tā bija 15,9 mēneši (1+ līdz 24,8 mēneši) Pd grupā.

Kombinēta tādu pacientu ārstēšana ar bortezomību, ciklofosfamīdu un deksametazonu, kuriem ir AL amiloidoze

Nemaskētā randomizētā, ar aktīvo vielu kontrolētā III fāzes pētījumā AMY3001 ir salīdzināta tādu pacientu, kuriem ir jaundiagnosticēta sistēmiska AL amiloidoze, ārstēšana ar 1800 mg subkutāni ievadāmās DARZALEX formas devām kombinācijā ar bortezomību, ciklofosfamīdu un deksametazonu (D-VCd) un ārstēšana, lietojot tikai bortezomību, ciklofosfamīda un deksametazona kombināciju (VCd). Randomizācija tika stratificēta pēc AL amiloidozes pacientu sirdsdarbības traucējumu stadiju noteikšanas sistēmas izmantošanas rezultātiem, valstīm, kurās AL amiloidozes pacientiem tiek piedāvāta autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), un pacientu nieru funkcijas.

Visiem pētījumā AMY3001 iekļautajiem pacientiem bija vismaz vienu orgānu skārusi jaundiagnosticēta AL amiloidoze, kvantitatīvi raksturojama hematoloģiska slimība, sirds patoloģijas I–III A stadijā (pamatojoties uz Meijo klīnikas sirds patoloģiju vērtēšanas 2004. gada sistēmas Eiropas modifikāciju) un I–III A pakāpes sirds mazspēja pēc NYHA klasifikācijas. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar IIIB un IV pakāpes sirds mazspēju pēc NYHA klasifikācijas.

Bortezomibs (s.c. 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma) ciklofosfamīds (perorāli vai i.v. 300 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, bet ne vairāk kā 500 mg) un deksametazons (perorāli vai i.v. 40 mg vai samazinātā devā pa 20 mg > 70 gadus veciem pacientiem, pacientiem ar ķermeņa masas indeksu [KMI] < 18,5 vai pacientiem ar hipovolēmiju, vāji kontrolētu cukura diabētu vai kuri iepriekš nepanesa ārstēšanu ar steroīdiem līdzekļiem) tika ievadīts vienreiz nedēļā – atkārtoto 28 dienu (četrus nedēļu) ciklu 1., 8., 15. un 22. dienā. DARZALEX ievadīšanas dienās 20 mg deksametazona deva tika ievadīta premedikācijai pirms injekcijas, un atlikusī devas daļa tika ievadīta nākamajā dienā pēc DARZALEX ievadīšanas. Abu terapijas grupu pacientiem bortezomibs, ciklofosfamīds un deksametazons tika ievadīts sešu 28 dienu (četrus nedēļu) ciklu veidā, bet DARZALEX terapija tika turpināta līdz slimības progresēšanai, nākamā terapijas kursa uzsākšanai vai ne vairāk kā 24 ciklus (~ 2 gadus) pēc pētāmo zāļu pirmās devas ievadīšanas. Bortezomība, ciklofosfamīda un deksametazona devas tika pielāgotas saskaņā ar ražotāju informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu.

Pavisam tika randomizēti 388 pacienti – 195 D-VCd grupā un 193 VCd grupā. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības abās terapijas grupās bija līdzīgas. Vairumam (79 %) pacientu bija slimība bez vieglajām lambda ķēdēm. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (34–87 gadi). 47 % pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 58 % pacientu bija vīrieši, 76 % pacientu bija eiropieši, 17 % pacientu bija aziāti un 3 % pacientu bija afroamerikāņi. 23 % pacientu bija AL amiloidozes

izraisītas klīniskas sirds patoloģijas I stadijā, 40 % pacientu tā bija II stadijā, 35 % pacientu IIIA stadijā, un 2 % pacientu – IIIB stadijā. Visiem pacientiem slimība bija skārusi vismaz vienu orgānu, un skarto orgānu skaita mediāna bija 2 (1–6). 66 % pacientu slimība bija skārusi vismaz divus orgānus. Slimības skartie dzīvībai svarīgie orgāni 71% pacientu bija sirds, 51% - nieres un 8% - aknas. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar 2. pakāpes sensoro vai 1. pakāpes perifēro neiropātiju. Primārais efektivitāti raksturojošais mērķa kritērijs bija neatkarīgas uzraudzības komitejas konstatētas pilnīgas hematoloģiskas atbildes reakcijas (HemCR) sastopamība, pamatojoties uz starptautiskajiem saskaņotajiem kritērijiem. Pētījumā AMY3001 tika novērots, ka salīdzinājumā ar VCd grupas pacientiem uzlabojās D-VCd grupas pacientu HemCR. Efektivitāti raksturojošie rezultāti ir apkopoti 10. tabulā.

10. tabula. Pētījumā AMY3001^a iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	D-VCd: (n = 195)	VCd (n = 193)	p vērtība
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematoloģiska VGPR vai labāka (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Dzīvildze bez galveno orgānu funkcijas pasliktināšanās progresēšanas (MOD-PFS), riska attiecība 95 % TI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumabs-bortezomibs-ciklofosfamīds-deksametazons; VCd=bortezomibs-ciklofosfamīds-deksametazons.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c MOD-PFS ir definēta kā hematoloģiska slimības progresēšana un būtisko orgānu (sirds vai nieru) darbības pasliktināšanās vai nāve.

^d Nominālā p vērtība no apgrieztais varbūtības cenzētā svērtā log rank testa rezultāta

Reaģējošajiem pacientiem laika mediāna līdz HemCR bija 60 dienas (8–299 dienas) D-VCd grupā un 85 dienas (14–340 dienas) VCd grupā. Laika mediāna līdz VGPR vai labākai atbildes reakcijai bija 17 dienas (5–336 dienas) D-VCd grupā un 25 dienas (8–171 diena) VCd grupā. Nevienā grupā netika sasniegta HemCR ilguma mediāna.

Šajā pētījumā novērojumu ilguma mediāna bija 11,4 mēneši. Nevienā grupā netika sasniegta dzīvildze bez galveno orgānu funkcijas pasliktināšanās progresēšanas (MOD-PFS).

Dati par kopējo dzīvildzi (OS) vēl nebija pietiekami precizēti. Kopā bija 56 nāves gadījumi [n = 27 (13,8 %) D-VCd pret n = 29 (15 %) VCd grupā].

Klīniskā pieredze, lietojot daratumumaba koncentrātu infūzijas šķīduma pagatavošanai (intravenozo zāļu formu)

Jaundiagnosticēta multiplā mieloma

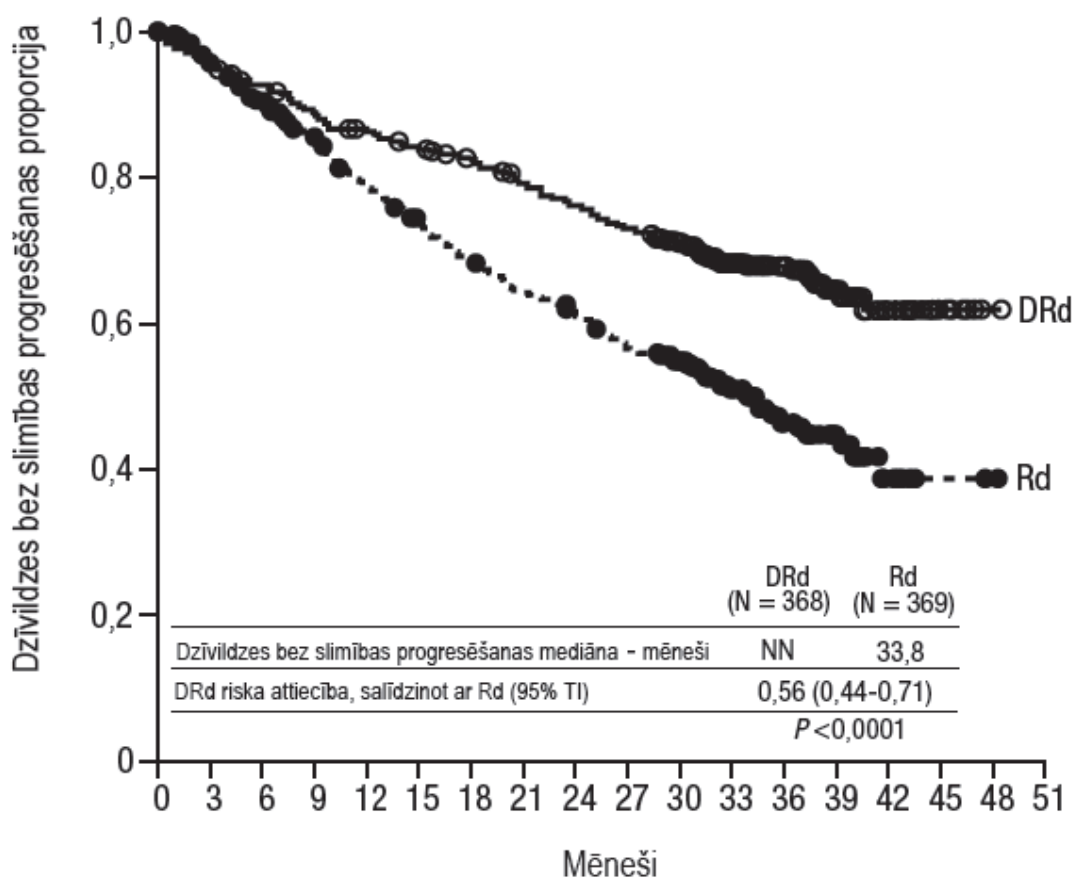
Kombinētā terapija ar lenalidomīdu un deksametazonu pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija:

atklātā, randomizētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3008 terapiju ar intravenozu daratumumabu 16 mg/kg kombinācijā ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (DRd) salīdzināja ar terapiju ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (Rd) pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu. Lenalidomīdu (25 mg vienu reizi dienā perorāli 1.-21. dienā atkārtotos 28 dienu [4 nedēļu] ciklos) lietoja kopā ar mazu deksametazona devu 40 mg nedēļā (vai ar samazinātu devu — 20 mg nedēļā — par 75 gadiem vecākiem pacientiem vai pacientiem ar ķermeņa masas indeksu (KMI) < 18,5) iekšķīgi vai intravenozas infūzijas veidā. Daratumumaba intravenozās ievadīšanas dienās deksametazona deva tika ievadīta kā zāles pirms infūzijas. Lenalidomīda un deksametazona devu pielāgoja atbilstoši zāļu ražotāja norādījumiem. Terapiju abās grupās turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Kopumā tika randomizēti 737 pacienti: 368 DRd grupā un 369 Rd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs abās terapijas grupās. Pacientu vecuma mediāna bija 73 gadi (diapazons no 45 līdz 90 gadiem), 44% pacientu bija ≥ 75 gadus veci. Lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (92%), vīrieši (52%), 34% *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 0, 49,5% *ECOG* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 1 un 17% *ECOG* funkcionālo spēju indeksa vērtība bija ≥ 2 . Saskaņā ar Starptautisko stadiju noteikšanas sistēmu (*International Staging System – ISS*) divdesmit septiņiem procentiem pacientu bija I stadijas, 43% bija *ISS* II stadijas un 29% bija *ISS* III stadijas slimība. Efektivitāti vērtēja pēc dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*PFS*), pamatojoties uz Starptautiskās Mielomas darba grupas (*International Myeloma Working Group - IMWG*) kritērijiem.

Pētījumā MMY3008 tika pierādīta dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*PFS*) uzlabošanās DRd grupā, salīdzinot ar Rd grupu; DRd grupā *PFS* mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 31,9 mēneši (risika attiecība [RA]=0,56; 95% TI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 44% ar DRd ārstētajiem pacientiem. Papildinātās *PFS* analīzes rezultāti aptuveni 9 mēnešus pēc sākotnējā klīniskā posma joprojām liecināja par labāku *PFS* DRd grupas pacientiem, salīdzinot ar Rd grupu. DRd grupā *PFS* mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 33,8 mēneši (RA=0,56; 95% TI: 0,44; 0,71; $p < 0,0001$).

2. attēls. Pētījuma MMY3008 *PFS Kaplan-Meier* līkne



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3008 norādīti turpmāk 11. tabulā.

11. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p vērtība ^b	<0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR vai labāka (sCR + CR) p vērtība ^b	175 (47,6%)	92 (24,9%)
VGPR vai labāka (sCR + CR + VGPR) p vērtība ^b	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Negatīvas MRD rādītājs ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% TI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^d p vērtība ^b	4,04 (2,55; 6,39)	<0,0001

DRd=daratumumabs-lenalidomīds-deksametazons; Rd=lenalidomīds-deksametazon; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Pamatojoties uz robežvērtību 10⁻⁵.

^d Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes. Izredžu attiecība > 1 liecina par labu DRd.

^e p vērtība no *Fisher* eksaktā testa.

Pētāmajām personām ar atbildes reakciju laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1,05 mēneši (diapazons no 0,2 līdz 12,1 mēnesim) DRd grupā un 1,05 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 15,3 mēnešiem) Rd grupā. DRd grupā atbildes reakcijas mediāna netika sasniegta, bet Rd grupā tā bija 34,7 mēneši (95% TI: 30,8, nav nosakāms).

Kombinētā terapija ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu (VMP) pacientiem, kuriem nav piemērota autologo cilmes šūnu transplantācija:

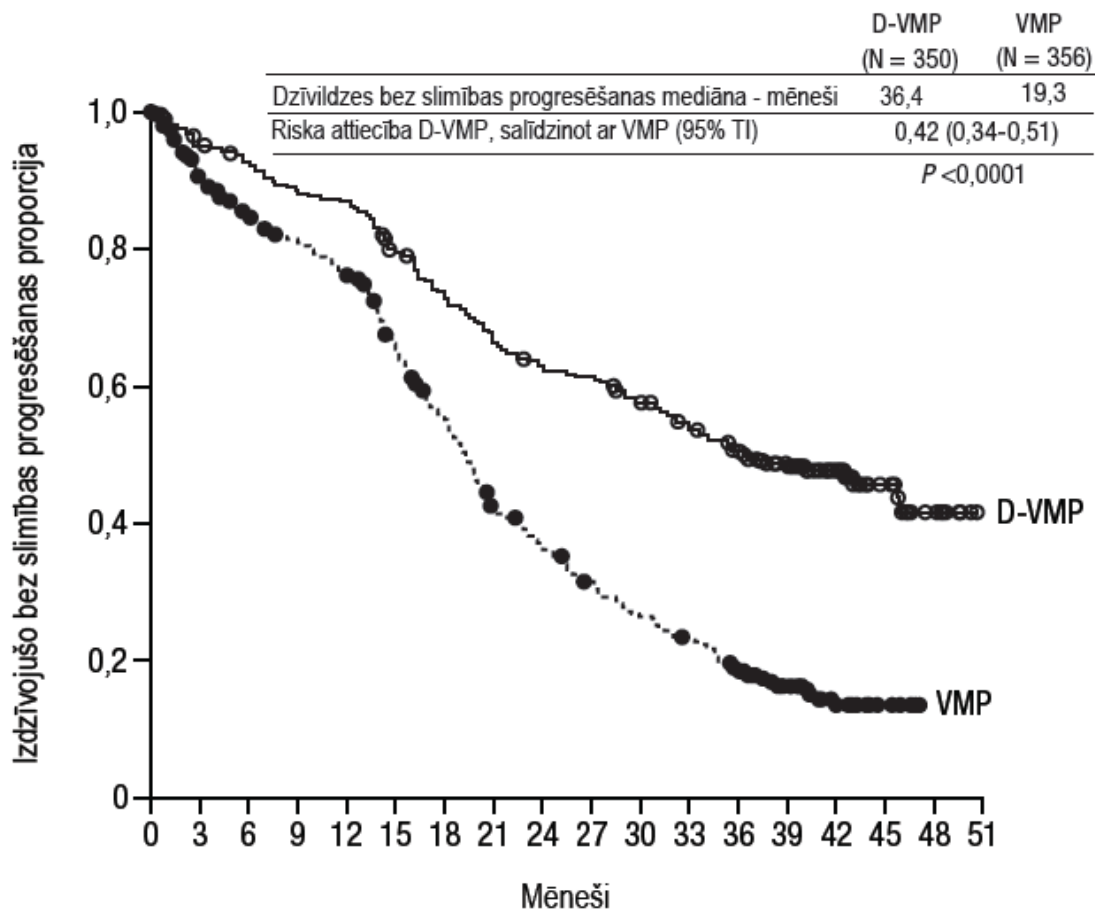
pētījumā MMY3007, kas bija atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts III fāzes pētījums, pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu ārstēšana ar intravenozu daratumumabu 16 mg/kg kombinācijā ar bortezomibu, melfalānu un prednizonu (D-VMP) tika salīdzināta ar ārstēšanu ar VMP. Bortezomibu ievadīja subkutānas (s/c) injekcijas veidā devā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā pirmā 6 nedēļu cikla 1., 2., 4. un 5. nedēļā (1. cikls; 8 devas), bet pēc tam to vēl astoņos 6 nedēļu ciklos ievadīja vienu reizi nedēļā 1., 2., 4. un 5. nedēļā (2.-9. cikls; 4 devas ciklā). Melfalānu 9 mg/m² devā un prednizonu 60 mg/m² devā lietoja perorāli no 1. līdz 4. dienai deviņos 6 nedēļu ciklos (1.-9. cikls). Daratumumaba intravenozu lietošanu turpināja līdz slimības progresēšanai vai līdz brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Kopumā tika randomizēti 706 pacienti. 350 D-VMP grupā un 356 VMP grupā. Abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi. Vecuma mediāna bija 71 gads (diapazons: 40-93 gadi), un 30% pacientu vecums bija ≥75 gadi. Lielākā daļa bija baltās rases pārstāvji (85%) un sievietes (54%), 25% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 0, 50% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 1, bet 25% ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 2. Pacientiem bija IgG/IgA/vieglo ķēžu mieloma 64%/22%/10% gadījumu, 19% bija ISS I stadijas slimība, 42% bija ISS II stadijas slimība, 38% bija ISS III stadijas slimība, bet 84% bija standarta riska citoģenētika. Efektivitāti vērtēja pēc PFS, pamatojoties uz IMWG kritērijiem un kopējo dzīvildzi (OS).

Pētījumā MMY3007 primārajā PFS analizē (novērošanas ilguma mediāna – 16,5 mēneši) tika pierādīts uzlabojums D-VMP grupā salīdzinājumā ar VMP grupu; D-VMP grupā PFS mediāna netika sasniegta,

bet VMP grupā tā bija 18,1 mēnesis (RA=0,5; 95% TI: 0,38, 0,65; p<0,0001). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 40 mēneši) joprojām liecināja par PFS uzlabojumu pacientiem D-VMP grupā, salīdzinot ar VMP grupu. PFS mediāna bija 36,4 mēneši D-VMP grupā un 19,3 mēneši – VMP grupā (RA=0,42; 95% TI: 0,34, 0,51; p<0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 58% pacientiem, kuri ārstēti ar D-VMP.

3. attēls. Pētījuma MMY3007 PFS Kaplan-Meier līkne

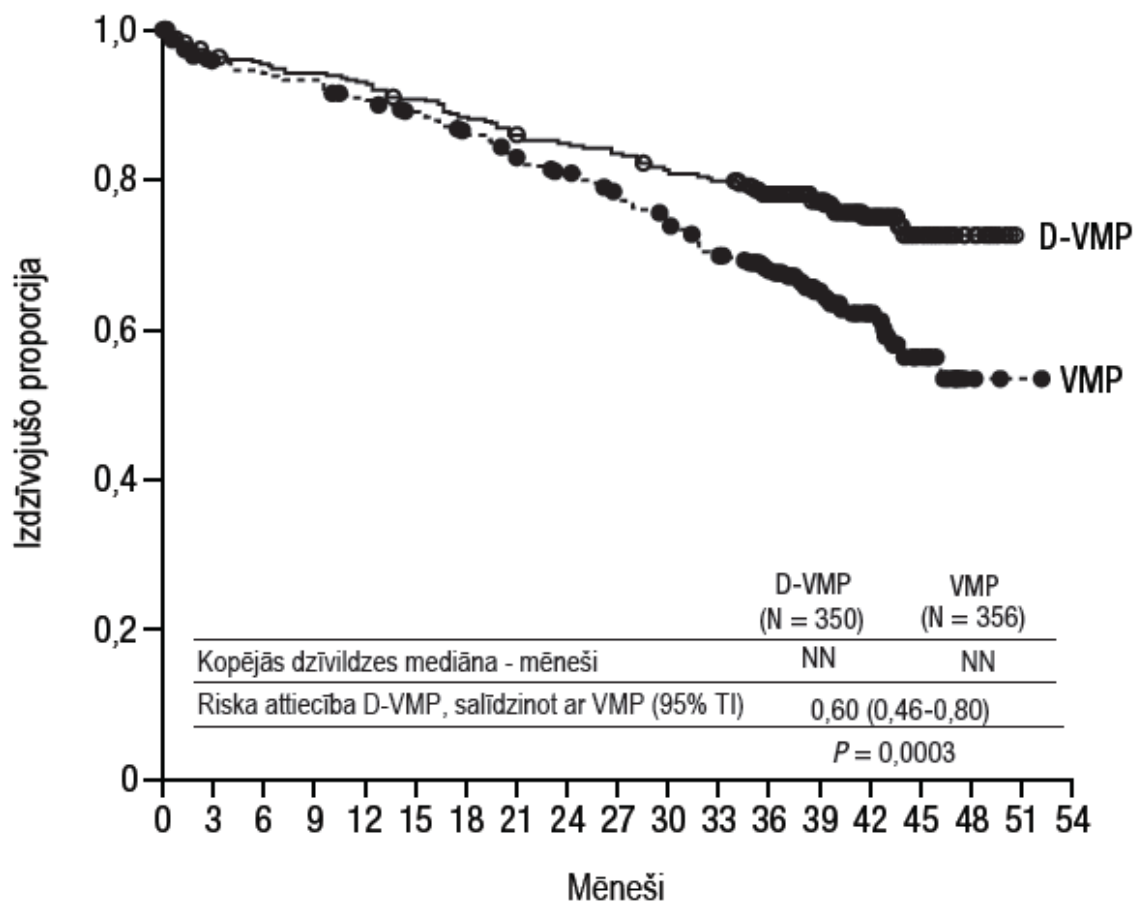


Riskam pakļauto skaits

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

Kad novērošanas ilguma mediāna bija sasniegusi 40 mēnešus, tika konstatēts, ka, lietojot D-VMP, kopējās dzīvildzes (OS) rādītājs bija labāks, nekā VMP grupā (RA=0,60; 95% TI: 0,46, 0,80; p=0,0003), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 40% D-VMP grupā ārstētajiem pacientiem. OS mediāna netika sasniegta nevienā no grupām.

4. attēls. OS Kaplan-Meier līkne pētījumā MMY3007



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3007 norādīti turpmāk 12. tabulā.

12. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p vērtība ^b	<0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR) n(%)	63 (18,0)	25 (7,0)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Daļēja atbildes reakcija (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Negatīvas MRD rādītājs (95% TI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p vērtība ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumabs-bortezomibs-melfalāns-prednizons; VMP=bortezomibs-melfalāns-prednizons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Pamatojoties uz robežvērtību 10^{-5} .

^d Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes. Izredžu attiecība >1 liecina par labu D-VMP.

^e p vērtība no *Fisher* eksaktā testa.

Pētāmajām personām ar atbildes reakciju laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 0,79 mēneši (diapazons: 0,4 līdz 15,5 mēneši) D-VMP grupā un 0,82 mēneši (diapazons: 0,7 līdz 12,6 mēneši) VMP grupā. Atbildes reakcijas ilguma mediāna D-VMP grupā netika sasniegta, bet VMP grupā tā bija 21,3 mēneši (diapazons: 18,4, nav nosakāms).

Apakšgrupu analīze tika veikta par vismaz 70 gadus veciem pacientiem vai par 65-69 gadus veciem pacientiem ar ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtību 2, vai par pacientiem vecumā līdz 65 gadiem, kuriem bija būtiskas blakusslimības vai ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Efektivitāti raksturojošie rezultāti šajā apakšgrupā bija atbilstoši rezultātiem kopējā populācijā. Šajā apakšgrupā D-VMP grupā PFS mediāna netika sasniegta, bet VMP grupā tā bija 17,9 mēneši (RA = 0,56; 95% TI: 0,42, 0,75); $p < 0,0001$). Kopējais atbildes reakcijas biežums bija 90% D-VMP grupā un 74% VMP grupā (VGPR biežums: 29% D-VMP grupā un 26% VMP grupā; CR: 22% D-VMP grupā un 18% VMP grupā; sCR biežums: 20% D-VMP grupā un 7% VMP grupā). Drošumu raksturojošie rezultāti šajā apakšgrupā bija atbilstoši rezultātiem kopējā populācijā. Turklāt kopējā populācijā iegūtajiem rezultātiem atbilstoši bija arī drošuma analīzes rezultāti tādu pacientu apakšgrupā, kuru ECOG funkcionālo spēju indeksa vērtība bija 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84).

Kombinēta ārstēšana ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu (VTd shēma) pacientiem, kuri piemēroti autologo cilmes šūnu transplantācijai (ACŠT)

Pētījums MMY3006 bija no 2 daļām sastāvošs, atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts III fāzes pētījums. 1. daļā tika vērtēta indukcijas un konsolidēšanas terapija, izmantojot 16 mg/kg intravenoza daratumumaba devas kombinācijā ar bortezomību, talidomīdu un deksametazonu (D-VTd shēmu), salīdzinājumā ar terapiju, izmantojot bortezomību, talidomīda un deksametazona kombināciju (VTd shēmu) pacientiem ar jaundiagnosticētu multiplo mielomu, kuri piemēroti ACŠT. Ārstēšanas konsolidējošā fāze sākās vismaz 30 dienas pēc ACŠT, kad pacienti bija pietiekami atlabuši un transplantāts bija pilnībā pieņemts. 2. daļā pacienti, kas līdz 100. dienai pēc transplantēšanas bija sasnieguši vismaz daļēju atbildes reakciju, tika randomizēti 1:1, lai saņemtu daratumumaba balstterapiju vai tiktu tikai novēroti. Turpmāk tekstā ir aprakstīti tikai 1. daļas rezultāti.

Bortezomibs 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma subkutānas vai intravenozas injekcijas veidā tika ievadīts divreiz nedēļā divas nedēļas pēc kārtas (1., 4., 8. un 11. dienā) atkārtotu 28 dienu (četrus nedēļu) indukcijas terapijas ciklu (1.–4. cikla) laikā un divu konsolidēšanas ciklu (5. un 6. cikla) laikā pēc ACŠT, kas notika pēc 4. cikla. Sešu bortezomība ciklu laikā perorāli tika lietotas 100 mg talidomīda dienas devas. Deksametazons perorāli vai intravenozi tika lietots pa 40 mg 1. un 2. cikla 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. un 23. dienā un pa 40 mg 3. un 4. cikla 1.–2. dienā un nākamajās zāļu lietošanas dienās (8., 9., 15. un 16. dienā). 5. un 6. cikla 1., 2., 8., 9., 15. un 16. dienā tika lietotas 20 mg deksametazona devas. Daratumumaba intravenozo infūziju dienās deksametazona deva pirms infūzijas tika ievadīta intravenozi. Bortezomība, talidomīda un deksametazona devas tika pielāgotas saskaņā ar ražotāju informāciju par attiecīgo zāļu lietošanu.

Pavisam tika randomizēti 1085 pacienti: 543 D-VTd grupā un 542 VTd grupā. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un slimības īpašības abās terapijas grupās bija līdzīgas. Pacientu vecuma mediāna bija 58 gadi (no 22 līdz 65 gadiem). Neviens pacients nebija vecāks par 65 gadiem: 43% pacientu bija ≥ 60–65 gadus veci, 41% pacientu bija ≥ 50–60 gadus veci, un 16% pacientu bija jaunāki par 50 gadiem. Lielākā daļa (59%) pacientu bija vīrieši, 48% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “0”, 42% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “1”, un 10% pacientu funkcionālo spēju stāvoklis pēc ECOG klasifikācijas bija “2”. Saskaņā ar slimības stadiju noteikšanas starptautisko sistēmu (ISS, *International Staging System*) 40% pacientu slimība bija 1. stadijā, 45% pacientu slimība bija 2. stadijā, un 15% pacientu slimība bija 3. stadijā.

Efektivitāte 100. dienā pēc transplantēšanas tika vērtēta pēc pārliecinošas pilnīgas atbildes reakcijas (sCR) rādītāja un dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS).

13. tabula. Pētījumā MMY3006^a iegūtie efektivitāti raksturojošie rezultāti

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p vērtība ^b
Atbildes reakcijas novērtējums 100. dienā pēc transplantācijas			
Pārliecinoša pilnīga atbildes reakcija (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR vai labāka (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija vai labāka (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
Negatīvas MRD rādītājs ^{c,d} , n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
95 % TI	(59,5%, 67,8%)	(39,3%, 47,8%)	
Riska attiecība (95 % TI) ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
Negatīvas MRD rādītājs ^e , kombinācijā ar CR vai labāku ^c n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
95 % TI	(29,7%, 37,9%)	(16,6%, 23,5%)	
Riska attiecība (95 % TI) ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd – daratumumabs-bortezomibs-talidomīds-deksametazons; VTd – bortezomibs-talidomīds-deksametazons; MRD – minimāla reziduālā slimība; TI – ticamības intervāls.

^a Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu (*intent-to-treat*) populāciju.

^b p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^c Pamatojoties uz robežvērtību 10⁻⁵.

^d Neatkarīgi no IMWG atbildes reakcijas.

^e Stratificētajām tabulām izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* metodes.

Cenzējot pacientus, kuri otrajā randomizācijā tika randomizēti, lai saņemtu daratumumaba balstterapiju, PFS rezultāti otrās randomizācijas datumā bija RA=0,50; 95% TI: 0,34, 0,75; p=0,0005.

Recidivējoša/refraktāra multiplā mieloma

Monoterapija

Intravenozi ievadīta daratumumaba monoterapijas klīniskā efektivitāte un drošums recidivējošas un refraktāras multiplās mielomas ārstēšanā pieaugušiem pacientiem, kuru iepriekšējā terapija ietvēra proteasomas inhibitoru un imūnmodulējošu līdzekli un kuriem pēdējās terapijas laikā pierādīta slimības progresēšana, tika pierādīts divos atklātos pētījumos.

Pētījumā MMY2002 106 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu intravenozi saņēma 16 mg/kg daratumumaba līdz slimības progresēšanai. Pacientu vecuma mediāna bija 63,5 gadi (diapazons: no 31 līdz 84 gadiem), 11 % pacientu bija ≥ 75 gadus veci, 49 % bija vīrieši, un 79 % piederēja baltai rasei. Pacientu iepriekš saņemto izvēles terapiju mediāna bija 5. Astoņdesmit procentiem pacientu iepriekš bija veikta autologo cilmes šūnu transplantācija (ACŠT). Iepriekš saņemtā terapija ietvēra bortezomību (99 %), lenalidomīdu (99 %), pomalidomīdu (63 %) un karfilzomību (50 %). Pētījuma sākumā 97 % pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles terapiju, 95 % – pret proteasomas inhibitoru (PI), pret imūnmodulējošu līdzekli (IMiD), 77 % – pret alkilējošiem līdzekļiem, 63 % – pret pomalidomīdu, bet 48 % pacientu slimība bija refraktāra pret karfilzomību.

Iepriekš ielānotās starpposma analīzes efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz Neatkarīgas datu vērtēšanas komisijas (IRC) atzinumu, ir norādīti 14. tabulā turpmāk.

14. tabula. IRC novērtētie pētījuma MMY2002 efektivitātes rezultāti

Efektivitātes mērķa kritērijs	Daratumumabs intravenozi 16 mg/kg N = 106
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 % TI (%)	(20,8; 38,9)
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Pilnīga atbildes reakcija (CR) [n]	0

Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Daļēja atbildes reakcija (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klīniskā ieguvuma rādītājs (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95 % TI)]	7,4 (5,5; NV)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (diapazons)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (Starptautiskās Mielomas darba grupas kritēriji).
TI=ticamības intervāls; NV=nav vērtējams; MR=minimāla atbildes reakcija.

Pētījumā MMY2002 kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR) bija līdzīgs neatkarīgi no iepriekš saņemtās pretmielomas terapijas veida.

Aktualizējot dzīvildzes datus pēc 14,7 mēnešu (mediāna) novērošanas, kopējās dzīvildzes (OS) mediāna bija 17,5 mēneši (95 % TI: 13,7; nav vērtējams).

Pētījumā GEN501 42 pacienti ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu intravenozi saņēma 16 mg/kg daratumumaba līdz slimības progresēšanai. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons: no 44 līdz 76 gadiem), 64 % pacientu bija vīrieši, bet 76 % pacientu – baltās rases. Pētījuma pacientu iepriekš saņemto izvēles terapiju mediāna bija 4. Septiņdesmit četriem procentiem pacientu iepriekš bija veikta ACŠT. Iepriekš saņemtā terapija ietvēra bortezomibu (100 %), lenalidomīdu (95 %), pomalidomīdu (36 %) un karfilzomibu (19 %). Pētījuma sākumā 76 % pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles terapiju, 64 % – pret PI, pret IMiD, 60 % – pret alkilējošiem līdzekļiem, 36 % – pret pomalidomīdu, bet 17 % - pret karfilzomibu.

Iepriekš ielānotā starposma analīze liecināja, ka terapija ar 16 mg/kg daratumumaba panāca ORR 36 % pacientu: 5 % bija CR un 5 % - VGPR. Laika mediāna līdz atbildes reakcijai bija 1 (diapazons: no 0,5 līdz 3,2) mēnesis. Atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta (95 % TI: 5,6 mēneši; nav vērtējams).

Aktualizējot dzīvildzes datus pēc 15,2 mēnešu (mediāna) novērošanas, kopējās dzīvildzes (OS) mediāna nebija sasniegta (95 % TI: 19,9 mēneši; nav vērtējams) un 74 % pētījuma dalībnieku vēl bija dzīvi.

Kombinētā terapija ar lenalidomīdu

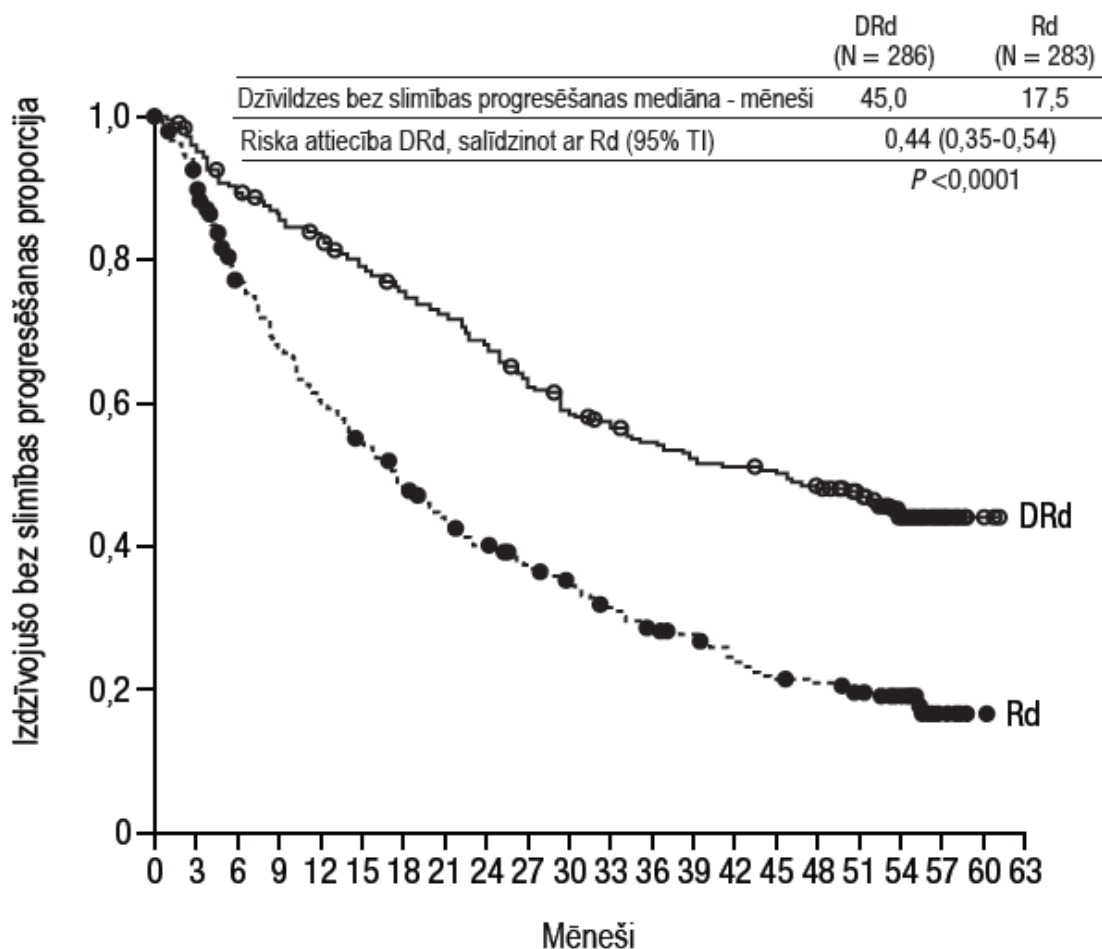
Atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3003 terapiju ar 16 mg/kg intravenoza daratumumaba kombinācijā ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (DRd) salīdzināja ar terapiju ar lenalidomīdu un mazu deksametazona devu (Rd) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplo mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Lenalidomīdu (25 mg vienu reizi dienā perorāli 1.-21. dienā atkārtotos 28 dienu [4 nedēļu] ciklos) lietoja kopā ar mazu deksametazona devu — 40 mg nedēļā (vai samazinātu devu — 20 mg nedēļā — pacientiem vecumā virs 75 gadiem vai ar KMI < 18,5). Daratumumaba intravenozas infūzijas dienās 20 mg deksametazona devu lietoja pirms infūzijas, bet atlikušo daļu lietoja pēc infūzijas. Ārstēšanu abās grupās turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Kopumā tika randomizēti 569 pacienti; 286 DRd grupā un 283 Rd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs intravenoza daratumumaba un kontrolgrupā. Pacientu vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons no 34 līdz 89 gadiem) un 11% bija ≥ 75 gadi. Lielākā daļa pacientu (86%) iepriekš bija saņēmuši PI, un 55% pacientu iepriekš bija saņēmuši IMiD, tajā skaitā 18% pacientu iepriekš bija saņēmuši lenalidomīdu; 44% pacientu iepriekš bija saņēmuši gan PI, gan IMiD. Pētījuma sākumā 27% pacientu slimība bija refraktāra pret iepriekšējās izvēles terapiju. Astonpadsmit procentiem (18%) pacientu slimība bija refraktāra tikai pret PI, un 21% tā bija refraktāra pret bortezomibu. Pacienti, kuriem slimība bija refraktāra pret lenalidomīdu, tika izslēgti no pētījuma.

Pētījumā MMY3003 primārajā PFS analīzē (novērošanas ilguma mediāna – 13,5 mēneši) tika pierādīta PFS uzlabošanās DRd grupā salīdzinājumā ar Rd grupu; PFS mediāna netika sasniegta DRd grupā un bija 18,4 mēneši Rd grupā (RA = 0,37; 95% TI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 55 mēneši) joprojām liecināja par PFS uzlabojumu pacientiem DRd grupā, salīdzinot ar Rd grupu. PFS mediāna bija 45,0 mēneši DRd grupā un

17,5 mēneši – Rd grupā (RA=0,44; 95% TI: 0,35, 0,54; p<0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 56% pacientiem, kuri ārstēti ar DRd (skatīt 5. attēlu).

5. attēls. PFS Kaplan-Meier likne pētījumā MMY3003



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3003 ir parādīti turpmāk 15. tabulā.

15. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3003

Pacientu ar novērtējamu atbildes reakciju skaits	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p vērtība ^a	< 0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (95% TI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95% TI)]	NN (NN; NN)	17,4 (17,4; NN)

Negatīvas MRD rādītājs (95% TI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
P vērtība ^d	< 0,0001	

DRd=daratumumabs-lenalidomīds-deksametazons; Rd=lenalidomīds-deksametazons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms.

^a p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrāta testa.

^b Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu populāciju un robežvērtību 10^{-5} .

^c Izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* testa. Izredžu attiecība > 1 liecina par DRd priekšrocību.

^d iespēju attiecības *Fisher* eksaktā testa p vērtība.

Nevienā no ārstēšanas grupām netika sasniegta OS mediāna. Ņemot vērā kopējā novērošanas ilguma mediānu 13,5 mēneši, OS riska attiecība bija 0,64 (95% TI: 0,40, 1,01; p = 0,0534).

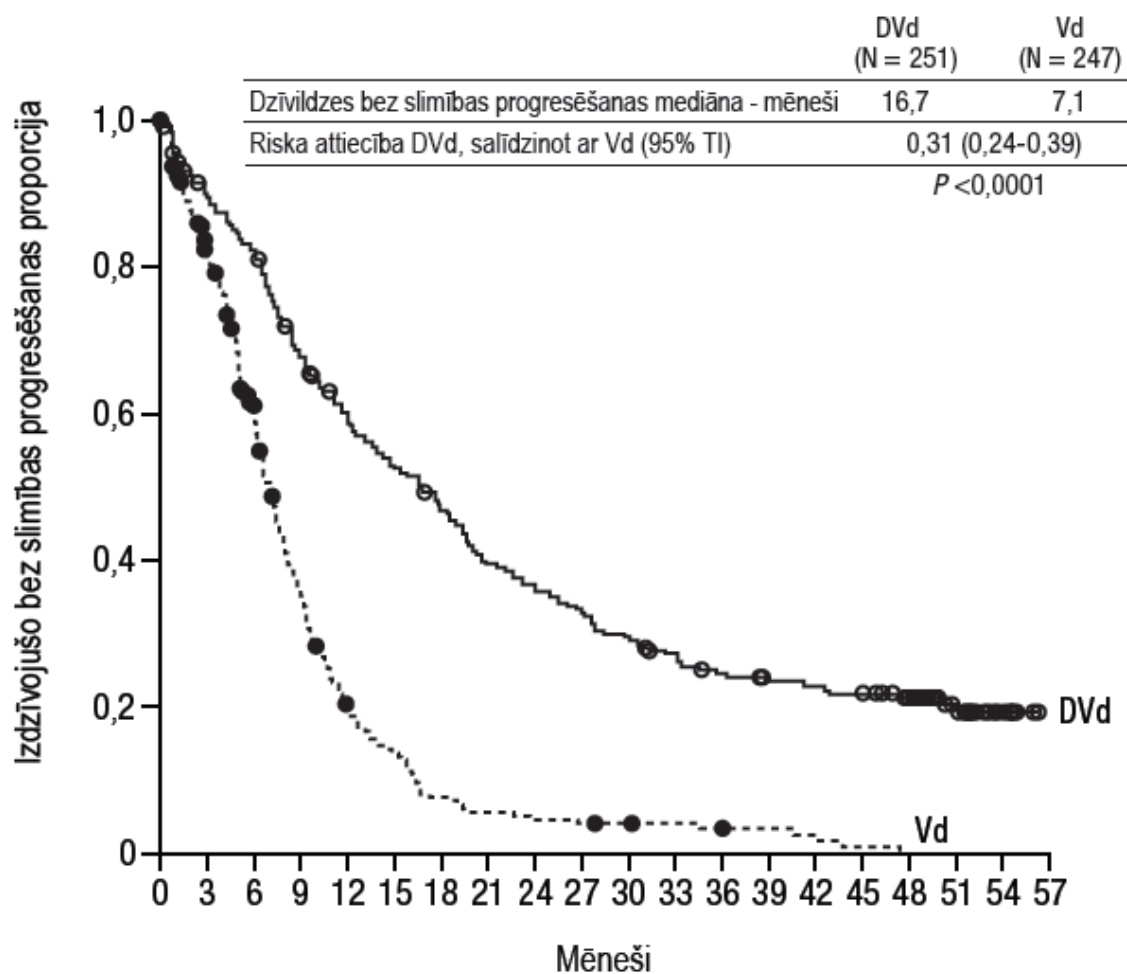
Kombinētā terapija ar bortezomību

Atklātā, randomizētā, aktīvi kontrolētā III fāzes pētījumā MMY3004 salīdzināja terapiju ar 16 mg/kg intravenoza daratumumaba kombinācijā ar bortezomību un deksametazonu un terapiju ar bortezomību un deksametazonu (Vd) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru multiplu mielomu, kuri bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Bortezomību ievadīja subkutānas injekcijas vai intravenozas injekcijas veidā 1,3 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma divreiz nedēļā divas nedēļas (1., 4., 8. un 11. dienā) atkārtotos 21 dienas (3 nedēļu) ārstēšanas ciklos, kopumā 8 ciklus. Deksametazonu lietoja perorāli 20 mg vienu reizi dienā katrā no 8 bortezomība cikliem 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. un 12. dienā (80 mg nedēļā divās no trim bortezomība cikla nedēļām) vai samazinātā devā 20 mg nedēļā pacientiem vecumā pēc 75 gadiem vai pacientiem ar $\text{KMI} < 18,5$, neapmierinoši kontrolētu cukura diabētu vai iepriekš novērotu steroīdu terapijas nepanesību. Daratumumaba intravenozas infūzijas dienās kā premedikāciju pirms infūzijas lietoja 20 mg deksametazona devu. Ārstēšanu ar intravenozi ievadāmo daratumumabu turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Kopumā tika randomizēti 498 pacienti; 251 DVd grupā un 247 Vd grupā. Sākotnējais demogrāfiskais un slimības raksturojums bija līdzīgs intravenoza daratumumaba un kontrolgrupā. Pacientu vecuma mediāna bija 64 gadi (diapazons no 30 līdz 88 gadiem), un 12% pacientu vecums bija ≥ 75 gadi. Sešdesmit deviņi procenti (69%) pacientu iepriekš bija saņēmuši PI (66% saņēma bortezomību), un 76% pacientu saņēma IMiD (42% saņēma lenalidomīdu). Pētījuma sākumā 32% pacientu slimība bija refraktāra pret pēdējās izvēles ārstēšanu. Trīsdesmit trīs procentiem (33%) pacientu slimība bija refraktāra tikai pret IMiD, bet 28% tā bija refraktāra pret lenalidomīdu. Pacienti, kuriem slimība bija refraktāra pret bortezomību, tika izslēgti no pētījuma.

Pētījuma MMY3004 PFS primārā analīze (novērošanas ilguma mediāna – 7,4 mēneši) pierādīja uzlabošanos DVd grupā salīdzinājumā ar Vd grupu; PFS mediāna netika sasniegta DVd grupā un bija 7,2 mēneši Vd grupā (RA [95% TI] = 0,39 [0,28; 0,53]; p vērtība < 0,0001). Papildinātas PFS analīzes rezultāti (novērošanas ilguma mediāna – 50 mēneši), arī pierādīja PFS uzlabojumu pacientiem DVd grupā, salīdzinot ar Vd grupu. PFS mediāna bija 16,7 mēneši DVd grupā un 7,1 mēneši – Vd grupā (RA [95% TI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-vērtība < 0,0001), kas atbilst slimības progresēšanas vai nāves riska samazinājumam par 69 % pacientiem, kuri ārstēti ar DVd, salīdzinot ar Vd (skatīt 6. attēlu).

6. attēls. PFS Kaplan-Meier likne pētījumā MMY3004



Riskam pakļauto skaits

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

Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3004 ir parādīti turpmāk 16. tabulā.

16. tabula. Efektivitāti raksturojošie papildu rezultāti pētījumā MMY3004

Pacientu ar novērtējamu atbildes reakciju skaits	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Kopējā atbildes reakcija (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P vērtība ^a	< 0,0001	
Stabila pilnīga atbildes reakcija (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai [mēneši (diapazons)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna [mēneši (95% TI)]	NN (11,5; NN)	7,9 (6,7; 11,3)
Negatīva MRD rādītājs (95% TI) ^b	8,8% (5,6%, 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Izredžu attiecība ar 95% TI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
P vērtība ^d	0,0001	

DVd=daratumumabs- bortezumibs-deksametazons; Vd=bortezumibs-deksametazons; MRD=minimāla reziduālā slimība; TI=ticamības intervāls; NN=nav nosakāms.

^a p vērtība pēc *Cochran Mantel-Haenszel* hī-kvadrātā testa.

^b Pamatojoties uz ārstēšanai paredzēto pacientu populāciju un robežvērtību 10^{-5} .

^c Izmantota parastā izredžu attiecība, kas aprēķināta pēc *Mantel-Haenszel* testa. Izredžu attiecības vērtība > 1 liecina par DVd priekšrocību.

^d iespēju attiecības *Fisher* eksaktā testa p vērtība.

Nevienā no ārstēšanas grupām netika sasniegta OS mediāna. Ņemot vērā kopējo novērošanas laika mediānu 7,4 mēnešus (95% TI: 0,0, 14,9), OS riska attiecība bija 0,77 (95% TI: 0,47, 1,26; $p = 0,2975$).

Sirds elektrofizioloģija

Daratumumabam kā lielam proteīnam ir maza iespējamība tieši mijiedarboties ar jonu kanāliem. Daratumumaba ietekmi uz QTc intervālu pēc daratumumaba infūzijas (4 – 24 mg/kg) vērtēja atklātā pētījumā 83 pacientiem (Pētījums GEN501) ar recidivējošu un refraktāru multiplo mielomu. Lineāras jauktas FK-FD analīzes neliecināja par lielu vidējā QTcF intervāla palielināšanos (t. i., lielāku par 20 ms) daratumumaba C_{max} apstākļos.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus DARZALEX visās pediātriskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Monoterapijas pētījumā ar pacientiem, kam bija multiplā mieloma, daratumumaba iedarbība pēc ieteicamo 1800 mg DARZALEX subkutānās zāļu formas ievadīšanas (astoņas nedēļas vienu reizi nedēļā, 16 nedēļas divreiz nedēļā, pēc tam vienu reizi mēnesī) salīdzinājumā ar 16 mg/kg daratumumaba devu lietošanu, izmantojot identisku shēmu, bija līdzvērtīga, vērtējot pēc primārā mērķa kritērija – maksimālās C_{min} (3. cikla 1. diena pirms devas ievadīšanas) - ar vidējo rādītāju \pm SN bija $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ salīdzinājumā ar intravenozu daratumumabu, un ģeometrisku vidējo attiecību 107,93 % (90 % TI 95,74-121,67).

Pētījumā AMY3001 par zāļu kombināciju lietošanu pacientiem ar AL amiloidozi C_{min} maksimums (3. cikla 1. dienā pirms devas ievadīšanas) bija līdzīgs tam, kas novērots multiplās mielomas pacientiem – vidējais rādītājs \pm SN bija $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$ pēc ieteicamās 1800 mg DARZALEX devas subkutānas ievadīšanas (tas tika 8 nedēļas pēc kārtas lietots reizi nedēļā un vienu mēnesi vēlāk 16 nedēļas pēc kārtas reizi divās nedēļās).

No pirmās līdz pēdējai devai vienu reizi nedēļā (8/ deva) pēc ieteicamās devas 1800 mg DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ievadīšanas maksimālā koncentrācija (C_{max}) palielinājās 4,8 reizes, un kopējā iedarbība ($AUC_{0-7 \text{ diena}}$) palielinājās 5,4 reizes. DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai lielāko minimālo koncentrāciju gan monoterapijas, gan kombinētas terapijas gadījumos parasti novēroja devu shēmas ar ievadīšanu vienu reizi nedēļā beigās.

Simulētās minimālās koncentrācijas pēc sešām ik pēc nedēļas ievadītām 1800 mg DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai devām pacientiem, kam bija multiplā mieloma, kombinētas terapijas laikā bija līdzīgas tām, kas novērotas lietojot DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai monoterapijā.

Multiplās mielomas pacientiem daratumumaba iedarbības intensitāte pētījumā MMY3013 par pomalidomīda un deksametazona kombinācijas lietošanu bija līdzīga tai, kas novērota pētījumā par monoterapijas izmantošanu, un C_{min} maksimuma (3. cikla 1. dienā pirms devas ievadīšanas) vidējais rādītājs \pm SN bija $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ pēc ieteicamās 1800 mg DARZALEX devas subkutānas ievadīšanas (tas tika 8 nedēļas pēc kārtas lietots reizi nedēļā un vienu mēnesi vēlāk 16 nedēļas pēc kārtas reizi divās nedēļās).

Uzsūkšanās un izkliede

Pacientiem, kam bija multiplā mieloma, lietojot DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ieteicamo devu – 1800 mg, tā absolūtā biopieejamība ir 69 %, uzsūkšanās ātrums ir $0,012 \text{ h}^{-1}$, un maksimālā koncentrācija tiek sasniegta pēc 70–72 h (T_{\max}). Ieteicamās 1800 mg devas absolūtā biopieejamība pacientiem ar AL amiloidozi netika aprēķināta, uzsūkšanās ātruma konstante bija 0,77 vienības dienā (8,31 % CV), un maksimālā koncentrācija radās 3. dienā.

Saskaņā ar modelēšanas rezultātiem daratumumaba monoterapijas gadījumā vidējais izkļiedes tilpums centrālajā nodalījumā bija 5,25 l (36,9 % CV), un perifērajā nodalījumā (V_2) tas bija 3,78 l, bet tad, kad daratumumabs tika lietots kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu, saskaņā ar modelēšanas rezultātiem vidējais aprēķinātais izkļiedes tilpums V_1 bija 4,36 l (28,0 % CV), un V_2 bija 2,80 l. Pacientiem, kam bija AL amiloidoze, pēc modelēšanas rezultātiem aprēķinātais šķietamais izkļiedes tilpums pēc subkutānas ievadīšanas ir 10,8 l (3,1 % CV). Šie rezultāti liecina, ka daratumumabs galvenokārt lokalizējas asinsvadu sistēmā un ka tā izkliede ekstravaskulārajos audos ir ierobežota.

Metabolisms un eliminācija

Daratumumabam ir raksturīga gan no koncentrācijas, gan laika atkarīga farmakokinētika ar paralēlu lineāru un nelineāru (piesātināmu) elimināciju, kas raksturīga mērķa medietam klīrensam. Pēc populācijas FK modeļa aprēķinātais daratumumaba vidējais klīrenss ir 4,96 ml/h (58,7 % CV) monoterapijas gadījumā un 4,32 ml/h (43,5 % CV), kad daratumumabs tiek lietots kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu. Pacientiem, kam ir AL amiloidoze, šķietamais klīrensa ātrums pēc subkutānas ievadīšanas ir 210 ml dienā (4,1 % CV). Pamatojoties uz modeli noteiktais ģeometriski vidējais lineārās eliminācijas pusperioda rādītājs ir 20,4 dienas (22,4 % CV) daratumumaba monoterapijas gadījumā, un 19,7 dienas (15,3 % CV), kad daratumumabs tika lietots kombinācijā ar pomalidomīdu un deksametazonu pacientiem, kam bija multiplā mieloma, un 27,5 dienas (74,0 % CV) pacientiem, kuriem bija AL amiloidoze. Monoterapijas un kombinētas terapijas shēmās līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts pēc aptuveni 5 mēnešiem, ik pēc četrām nedēļām ievadot ieteicamo devu un shēmu (1800 mg astoņas nedēļas pēc kārtas vienu reizi nedēļā, 16 nedēļas pēc kārtas ik pēc divām nedēļām, pēc tam ik pēc 4 nedēļām).

Populācijas FK analīzei tika izmantoti dati par DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai lietošanu monoterapijā un kombinētā terapijā pētījumos par multiplo mielomu, un prognozētie FK iedarbības rādītāji ir apkopoti 17. tabulā.

17. tabula. Daratumumaba iedarbība pēc DARZALEX subkutānās zāļu formas (1800 mg) ievadīšanas vai intravenoza daratumumaba (16 mg/kg) monoterapijas pacientiem ar multiplo mielomu

FK rādītāji	Cikli	Daratumumabs subkutāni Mediāna (5. un 95. procentīle)	Daratumumabs intravenozi Mediāna (5. un 95. procentīle)
C_{\min} ($\mu\text{g/ml}$)	1. cikls, 1. deva vienu reizi nedēļā	123 (36, 220)	112 (43, 168)
	2. cikls, pēdējā deva vienu reizi nedēļā (3. cikla 1. diena C_{\min})	563 (177, 1063)	472 (144, 809)
C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	1. cikls, 1. deva vienu reizi nedēļā	132 (54, 228)	256 (173, 327)
	2. cikls, pēdējā deva vienu reizi nedēļā	592 (234, 1114)	688 (369, 1061)
$AUC_{0-7 \text{ diena}}$ ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{dienā}$)	1. cikls, 1. deva vienu reizi nedēļā	720 (293, 1274)	1187 (773, 1619)
	2. cikls, pēdējā deva vienu reizi nedēļā	4017 (1515, 7564)	4019 (1740, 6370)

Populācijas FK analīzei ir izmantoti par 211 pacientiem iegūti dati pēc tam, kad DARZALEX šķīdums subkutānām injekcijām bija izmantots kombinētai terapijai, ārstējot AL amiloidozes pacientus.

Lietojot ieteicamās 1800 mg devas, prognozētās daratumumaba koncentrācijas bija nedaudz lielākas, tomēr kopumā bija tajā pašā diapazonā (salīdzinājumā ar multiplās mielomas pacientiem).

18. tabula. Daratumumaba iedarbības intensitāte pēc DARZALEX subkutānās formas lietošanas pa 1800 mg pacientiem ar AL amiloidozi

FK rādītāji	Cikli	Daratumumabs subkutāni Mediāna (5. un 95. procentīle)
C _{min} (µg/ml)	1. cikls, 1. iknedēļas deva	138 (86, 195)
	2. cikls, pēdējā iknedēļas deva (3. cikla 1. diena C _{min})	662 (315, 1037)
C _{max} (µg/ml)	1. cikls, 1. iknedēļas deva	151 (88, 226)
	2. cikls, pēdējā iknedēļas deva	729 (390, 1105)
AUC _{0-7 diena} (µg/ml•dienā)	1. cikls, 1. iknedēļas deva	908 (482, 1365)
	2. cikls, pēdējā iknedēļas deva	4855 (2562, 7522)

Īpašas pacientu grupas

Vecums un dzimums

Pamatojoties uz FK analīzi pacientiem (33-92 gadi), kuri saņēma monoterapiju vai dažādas kombinētas terapijas, vecums statistiski nozīmīgi neietekmēja daratumumaba FK. Pamatojoties uz vecumu, individuāla zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dzimums statistiski nozīmīgi ietekmēja FK rādītājus multiplās mielomas, bet ne AL amiloidozes pacientiem. Novērotā iedarbība sievietu organismā ir nedaudz lielāka nekā vīriešu organismā, tomēr iedarbības atšķirība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Pamatojoties uz dzimumu, individuāla zāļu devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Formāli DARZALEX subkutānās zāļu formas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav notikuši. Populācijas FK analizēja, pamatojoties uz iepriekš zināmajiem datiem par nieru darbību pacientiem ar multiplo mielomu, kuri DARZALEX subkutāno zāļu formu saņēma monoterapijā, vai dažādu kombinētu shēmu sastāvā pacientiem ar multiplo mielomu vai AL amiloidozi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību daratumumaba iedarbība klīniski nozīmīgi neatšķīrās.

Aknu darbības traucējumi

Formāli DARZALEX subkutānās zāļu formas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav notikuši.

Populācijas FK analizēja pacientiem ar multiplo mielomu, kuri DARZALEX subkutāno zāļu formu saņēma monoterapijā, vai dažādu kombinētu shēmu sastāvā pacientiem ar multiplo mielomu vai AL amiloidozi. Pacientiem ar normālu aknu darbību un viegliem aknu darbības traucējumiem klīniski nozīmīgas daratumumaba iedarbības atšķirības nav novērotas. Bija tikai daži pacienti ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, tādēļ pilnvērtīgus secinājumus par šīm populācijām nevar izdarīt.

Rase

Pamatojoties uz FK analīzi pacientiem, kuri DARZALEX subkutāno zāļu formu saņēma monoterapijā vai dažādu kombinātu terapijas shēmu sastāvā, daratumumaba iedarbība dažādu rasu pārstāvjiem bija līdzīga.

Ķermeņa masa

Lietojot monoterapijā stabilas 1800 mg DARZALEX subkutānās zāļu formas devas, visās pēc ķermeņa masas definētajās pacientu apakšgrupās tika sasniegta adekvāta iedarbība. Vismazākās ķermeņa masas (≤ 65 kg) multiplās mielomas pacientu apakšgrupā 3. cikla 1. dienā novērotā C_{min} bija par 60 % lielāka un vislielākās ķermeņa masas (> 85 kg) apakšgrupā par 12 % mazāka nekā intravenoza daratumumaba apakšgrupā. Dažiem pacientiem ar ķermeņa masu > 120 kg novērota mazāka iedarbība, un tādēļ var mazināties efektivitāte, tomēr tas ir novērots ierobežotam skaitam pacientu.

Pacientiem ar AL amiloidozi nav novērotas nozīmīgas C_{min} atšķirības atkarībā no ķermeņa masas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģijas dati iegūti no daratumumaba pētījumiem ar šimpanzēm un ar surogātu anti-CD38 antivielu makaka mērķaķiem. Hroniskas toksicitātes pētījumi nav veikti.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu daratumumaba kancerogenitāti nav veikti.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu daratumumaba iespējamo ietekmi uz reproduktīvajām funkcijām vai attīstību vai lai noteiktu iespējamo ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti, nav veikti.

Rekombinantās cilvēka hialuronidāzes kancerogenitātes, genotoksicitātes vai ietekmes uz fertilitāti pētījumi nav veikti. Pērtiķiem, kuri 39 nedēļas pēc kārtas bija subkutāni saņēmuši 22 000 V/kg hialuronidāzes devas (šāda deva ir 12 reizes lielāka par cilvēkiem lietojamo devu), netika novērota ietekme uz reproduktīvajiem audiem un funkciju vai sistēmiska iedarbība. Tā kā hialuronidāzes ir rekombinanta cilvēka endogēnās hialuronidāzes forma, kancerogēna, mutagēna vai fertilitāti ietekmējoša iedarbība nav paredzama.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20)

L-histidīns

L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts

L-metionīns

Polisorbāts 20

Sorbīts (E420)

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar citiem materiāliem (izņemot 6.6. apakšpunktā minētos).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

1 gads

Derīguma termiņa laikā zāles necaurdurtos flakonos ir atļauts vienu periodu ne ilgāk kā 24 stundas uzglabāt istabas temperatūrā ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$). Pēc šo zāļu izņemšanas no ledusskapja tās nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Sagatavotas šļircēs

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā šļircē ir pierādīta, četras stundas uzglabājot istabas temperatūrā līdz $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($86\text{ }^{\circ}\text{F}$) un istabas gaismā. No mikrobioloģijas viedokļa šīs zāles jāizlieto nekavējoties, ja vien atvēršanas metode neizslēdz mikrobioloģiskā piesārņojuma risku. Ja šīs zāles nav nekavējoties izlietas, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem lietošanas laikā ir atbildīgs lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc iepakojuma atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

15 ml šķīduma 1. klases stikla flakonā ar elastomēra aizbāzni un alumīnija valcējumu ar noplēšamu vāciņu; flakons satur 1800 mg daratumumaba. Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un ir gatavs lietošanai.

DARZALEX šķīdumam subkutānai injekcijai jābūt caurspīdīgam vai opalescējošam un bezkrāsainam vai dzeltenam šķīdumam. Nelietot šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir citas daļiņas.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir saderīgs ar polipropilēna vai polietilēna šļirču materiālu, polipropilēna, polietilēna vai polivinilhlorīda (PVH) subkutāno infūziju sistēmām, kā arī ar nerūsošā tērauda pārneses un injekciju adatām.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai jāizņem no ledusskapja, kur tas atradies (2-8 °C) temperatūrā, un tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (15-30 °C). Necaurdurtus flakonus atļauts ne ilgāk kā 24 stundas uzglabāt istabas temperatūrā un gaismā, oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Sargāt no tiešas saules gaismas. Nekratīt.

Ievadīšanas šļirce jā sagatavo kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Pēc DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai ievilkšanas no flakona šļircē, to ir atļauts ne ilgāk kā četras stundas uzglabāt istabas temperatūrā un gaismā (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1101/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 20. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Īrija

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korejas Republika

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu PSUR iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms DARZALEX (daratumumaba) laišanas tirgū katrā dalībvalstī (DV) reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas par izglītojošu materiālu saturu un formu, kuru mērķis ir palielināt izpratni par būtisku identificētu risku, ko rada "Mijiedarbība asins grupas noteikšanā (ja antigēna daudzums ir neliels) (pozitīvs netiešais Kumsa tests)", un sniegt norādījumus par rīkošanos šai gadījumā.

RAĪ nodrošinās, ka katrā DV, kur DARZALEX (daratumumabs) tiek pārdots, visiem VAS un pacientiem, kuri parakstīs, izsniegs un saņems šīs zāles, būs pieejami/tiks sniegti turpmāk norādītie materiāli.

VAS un asiņu bankas darbinieku izglītojošiem materiāliem jāsaturs šādi galvenie elementi:

- norādījumi VAS un asiņu bankām ar ieteikumiem par ietekmes uz asins grupas noteikšanu risku un tā mazināšanu;
- pacienta brīdinājuma karte.

Norādījumiem VAS un asiņu bankām jāsaturs šādi galvenie elementi:

- pirms daratumumaba terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jānosaka genotips un viņi jāpakļauj skrīningam; kā alternatīvu var apsvērt arī fenotipēšanu;
- daratumumaba dēļ netiešais Kumsa tests (krusteniska mijiedarbība ar asins paraugu pāriem) var būt pozitīvs līdz 6 mēnešiem pēc pēdējās zāļu infūzijas, tādēļ VAS jāiesaka pacientam nēsāt līdz Pacienta brīdinājuma karti līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas beigšanas;
- daratumumaba saistīšanās ar eritrocītiem var maskēt antivielu noteikšanu pret neliela daudzuma antigēniem pacienta serumā;
- nav ietekmes uz pacienta ABO un Rh asins grupas noteikšanu;
- daratumumaba ietekmes mazināšanas metodes ietver reaģenta eritrocītu apstrādi ar ditiotreitolu (DTT), lai atrautu piesaistīto daratumumabu, vai citas vietēji validētas metodes. Tā kā Kella asins grupu sistēma arī ir jutīga pret apstrādi ar DTT, Kella negatīvās vienības jāpiegādā pēc alloantivielu izslēgšanas vai identificēšanas, izmantojot ar DTT apstrādātus eritrocītus. Var apsvērt arī genotipēšanu;
- neatliekamas asins pārliešanas nepieciešamības gadījumā var lietot krusteniski nesaskaņotas ABO/RhD saderības eritrocītu vienības saskaņā ar vietējās asins bankas praksi;
- plānotas asins pārliešanas gadījumā VAS jāinformē asins pārliešanas centri par mijiedarbību ar netiešiem antiglobulīna testiem;
- norāde par nepieciešamību iepazīties ar zāļu aprakstu (ZA);
- norāde par nepieciešamību pacientiem izsniegt Pacienta brīdinājuma karti un ieteikt viņiem iepazīties ar lietošanas instrukciju (LI).

Pacienta brīdinājuma kartei jāsaturs šādi galvenie elementi:

- brīdinājums VAS, kas var ārstēt pacientu jebkurā laikā, ieskaitot neatliekamas palīdzības sniegšanu, ka pacients lieto DARZALEX (daratumumabu) un ka šī ārstēšana ir saistīta ar būtisku identificētu risku, ko rada ietekme uz asins grupas noteikšanu (ja antigēna daudzums ir neliels) (pozitīvs netiešais Kumbasa tests) un kas var saglabāties līdz 6 mēnešiem pēc zāļu pēdējās infūzijas; kā arī jābūt skaidrai norādei, ka pacientam jānēsā līdz šī kartei vēl 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigšanas;
 - DARZALEX (daratumumaba) parakstītāja kontaktinformācija;
 - norāde par nepieciešamību iepazīties ar lietošanas instrukciju (LI).
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai papildus izvērtētu subkutāni ievadīta daratumumaba kombinācijā ar ciklofosfamīdu, bortezomību un deksametazonu efektivitāti, ārstējot pieaugušus pacientus ar jaundiagnosticētu sistēmisku vieglo ķēžu (AL) amiloidozi, RAĪ jāiesniedz pētījuma AMY3001 galīgie kopējās dzīvildzes rezultāti.	2025. gada 3. ceturkstnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMAM 11 FLAKONIEM (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
daratumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar 5 ml koncentrāta satur 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Katrs flakons ar 20 ml koncentrāta satur 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: ledus etiķskābe, mannīts (E421), polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Terapijas uzsākšanas iepakojums: 11 flakonu (6 flakoni pa 5 ml + 5 flakoni pa 20 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nesakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1101/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE VIENAM 100 mg/400 mg FLAKONAM KĀ STARPIEPAKOJUMS/TERAPIJAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMA KOMPONENTS (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
daratumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar 5 ml koncentrāta satur 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Katrs flakons ar 20 ml koncentrāta satur 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: ledus etiķskābe, mannīts (E421), polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons, 100 mg/5 ml
1 flakons, 400 mg/20 ml
Terapijas uzsākšanas iepakojuma komponents, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nesakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1101/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (100 mg/400 mg) (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
daratumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons ar 5 ml koncentrāta satur 100 mg daratumumaba (20 mg/ml).
Katrs flakons ar 20 ml koncentrāta satur 400 mg daratumumaba (20 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: ledus etiķskābe, mannīts (E421), polisorbāts 20, nātrija acetāta trihidrāts, nātrija hlorīds, ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons, 100 mg/5 ml
1 flakons, 400 mg/20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nesakratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
daratumumabum
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DARZALEX 1800 mg šķīdums injekcijām
daratumumabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 15 ml flakons satur 1800 mg daratumumaba (120 mg /ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-histidīns, L-histidīna hidrohlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 20, sorbīts un ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tikai subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nekratīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1101/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

DARZALEX 1800 mg šķīdums injekcijām.
daratumumabum
Subkutānai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

15 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DARZALEX 20 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai daratumumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DARZALEX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DARZALEX lietošanas
3. Kā lietot DARZALEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DARZALEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DARZALEX un kādam nolūkam to lieto

Kas ir DARZALEX

DARZALEX ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu daratumumabu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas izveidotas, lai atpazītu un piesaistītos pie noteiktām mērķa vietām organismā. Daratumumabs izveidots, lai piesaistītos pie specifiskām vēža šūnām organismā, lai imūnā sistēma tās varētu iznīcināt.

Kādam nolūkam DARZALEX lieto

DARZALEX lieto pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ir vēzis, ko sauc par “multiplo mielomu”. Tas ir kaulu smadzeņu vēzis.

2. Kas Jums jāzina pirms DARZALEX lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt DARZALEX šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret daratumumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Nelietojiet DARZALEX, ja iepriekš minētais attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms DARZALEX ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms DARZALEX ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

DARZALEX ievada infūzijas (“pilienu”) veidā vēnā. Pirms un pēc katras DARZALEX infūzijas Jums tiks nozīmēts zāles, kas palīdzēs mazināt ar infūziju saistītu reakciju rašanās iespēju (skatīt “Zāles, ko ievada DARZALEX terapijas laikā” 3. punktā). Šīs reakcijas var rasties infūzijas laikā vai 3 dienu laikā pēc infūzijas.

Dažos gadījumos Jums var rasties smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties ar sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu un niezošiem izsitumiem (nātreņi). Dažas nopietnas alerģiskas reakcijas un citas smagas ar infūziju saistītās reakcijas ir izraisījušas nāvi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no 4. punkta sākumā norādītajām ar infūziju saistītām reakcijām.

Ja rodas ar infūziju saistītas reakcijas, Jums var būt nepieciešamas citas zāles vai infūzijas ātruma samazināšana vai infūzijas pārtraukšana. Tiklīdz šīs reakcijas izzūd vai mazinās, infūziju var atsākt. Vislielākā šo reakciju rašanās iespēja ir pirmās infūzijas laikā. Ja Jums jau ir bijusi ar infūziju saistīta reakcija, tās atkārtotas rašanās iespēja ir mazāka. Ja Jums ir spēcīga reakcija uz infūziju, ārsts var izlemt nelietot Jums DARZALEX.

Samazināts asins šūnu skaits

DARZALEX var samazināt balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām, un asins šūnu, ko sauc par trombocītiem un kas palīdz veidoties asins trombam, skaitu. Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, vai jebkādas trombocītu skaita samazināšanās pazīmes, piemēram, zilumi vai asiņošana, informējiet veselības aprūpes speciālistu.

Asins pārļiešanas

Ja Jums nepieciešama asins pārļiešana, pirms tās Jums tiks veiktas asins analīzes, lai noskaidrotu Jūsu asins grupu.

DARZALEX var ietekmēt šo asins laboratorisko analīžu rezultātus. Pastāstiet personai, kas veic asins analīzes, ka Jums tiek ievadīts DARZALEX.

B hepatīts

Iztāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi vai tagad varētu būt B hepatīta infekcija. Tas tāpēc, ka DARZALEX var izraisīt B hepatīta vīrusa aktivizēšanos. Ārsts pirms ārstēšanas ar DARZALEX, tās laikā un vēlāk pēc ārstēšanas ar DARZALEX pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas pazīmju. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja esat noguris, un nogurums kļūst izteiktāks, vai arī Jūsu āda vai acu baltumi ir kļuvuši dzelteni.

Bērni un pusaudži

Neievadiet DARZALEX bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Šāds nosacījums noteikts, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un DARZALEX

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu preparātiem.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja šo zāļu lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Jūs kopā ar ārstu pieņemsiet lēmumu, vai šo zāļu lietošanas sniegtais ieguvums ir lielāks nekā risks bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām tiek ievadīts DARZALEX, jālieto efektīva kontracepcijas metode terapijas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas.

Barošana ar krūti

Jums kopā ar ārstu jālemj, vai ieguvums no barošanas ar krūti atsver risku Jūsu bērnam. Tas nepieciešams, jo zāles var nonākt mātes pienā un nav zināms, kā tās ietekmēs bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc DARZALEX lietošanas Jūs varat justies noguris, tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

DARZALEX satur nātriju

Šīs zāles satur 9,3 mg nātrija (vārāmās sāls galvenās sastāvdaļas) katrā 5 ml flakonā. Tas atbilst 0,46% no pieaugušajiem ieteiktā maksimālā ar uzturu uzņemamā nātrija daudzuma dienā.

Šīs zāles satur 37,3 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļas) katrā 20 ml flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,86% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā DARZALEX tiek ievadīts

Cik daudz zāļu tiek ievadīts

Ārsts noteiks Jums nepieciešamo DARZALEX devu un lietošanas grafiku. DARZALEX deva būs atkarīga no Jūsu ķermeņa masas.

Parastā DARZALEX sākumdeva ir 16 mg uz kg ķermeņa masas. DARZALEX var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko izmanto multiplas mielomas ārstēšanai.

Lietojot vienu pašu, DARZALEX lieto šādi:

- pirmajās 8 nedēļās vienu reizi nedēļā;
- tad 16 nedēļas – ik pēc 2 nedēļām;
- pēc tam, kamēr Jūsu stāvoklis nepasliktinās, – ik pēc 4 nedēļām.

Ja DARZALEX lieto kopā ar citām zālēm, Jūsu ārsts var mainīt laiku starp zāļu devu lietošanu, kā arī to, cik ārstēšanas kursi Jums ir jāsaņem.

Pirmajā nedēļā ārsts DARZALEX devu Jums var sadalīt uz divām secīgām dienām.

Kā šīs zāles tiek ievadītas

DARZALEX Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Tās tiks ievadītas vairāku stundu laikā pilienu infūzijas veidā vēnā (intravenoza infūzija).

Zāles, ko nozīmē DARZALEX terapijas laikā

Jums var būt jālieto zāles, lai mazinātu jostas rozes rašanās iespēju.

Pirms katras DARZALEX infūzijas Jūs saņemsiet zāles, kas palīdzēs mazināt ar infūziju saistītu reakciju rašanās iespēju. Tās var ietvert:

- zāles pret alerģisku reakciju (antihistamīna līdzekļi);
- zāles pret iekaisumu (kortikosteroīdi);
- zāles pret drudzi (piemēram, paracetamolu).

Pēc katras DARZALEX infūzijas Jūs saņemsiet zāles (piemēram, kortikosteroīdus), lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju rašanās iespēju.

Pacienti ar elpošanas traucējumiem

Ja Jums ir elpošanas traucējumi, piemēram, astma vai hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), Jums būs jālieto inhalējamās zāles, kas mazinās elpošanas traucējumus:

- zāles, kas palīdzēs elpceļiem nesašaurināties (bronhodilatatori);
- zāles, lai mazinātu plaušu pietūkumu un kairinājumu (kortikosteroīdi).

Ja esat saņēmis DARZALEX vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums ievadīts pārāk daudz šo zāļu (pārdozēšana), ārsts pārbaudīs, vai Jums nav radušās blakusparādības.

Ja esat aizmirsis par apmeklējumu DARZALEX ievadīšanai

Lai ārstēšana patiešām iedarbotos, ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu apmeklējumu. Ja esat aizmirsis par apmeklējumu, ieplānojiet nākamo, cik drīz vien iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja infūzijas laikā vai 3 dienās pēc infūzijas Jums rodas kāda no turpmāk minētajām ar infūziju saistītas reakcijas pazīmēm. Jums var būt nepieciešamas citas zāles, infūzijas ātruma samazināšana vai infūzijas pārtraukšana.

Šīs reakcijas var izpausties kā tālākminētie simptomi.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drebuļi,
- rīkles iekaisums, klepus,
- slikta dūša,
- vemšana,
- niezošs, tekošs vai aizlikts deguns,
- elpas trūkums vai citi elpošanas traucējumi.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- diskomforta sajūta krūškurvī,
- reibonis vai apreibuma sajūta (hipotensija),
- nieze,
- sācoša elpošana.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- Smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties ar sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu vai niezošiem izsitumiem (nātreņi). Skatīt 2. punktu.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām ar infūziju saistītajām reakcijām, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis,
- izteikts nogurums,
- caureja,
- aizcietējums,
- samazināta ēstgriba,
- galvassāpes,
- nervu bojājums, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu vai sāpes,
- augsts asinsspiediens,
- muskuļu spazmas,
- plaukstu, potīšu vai pēdu tūska,
- vājuma sajūta,
- muguras sāpes,
- drebuļi,
- plaušu infekcija (pneimonijs),
- bronhīts,
- elpceļu, piemēram, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles, infekcija,
- mazs sarkano asins šūnu, kas pārnēsā skābekli asinīs, skaits (anēmija),
- mazs balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām, skaits (neitropēnija, limfopēnija, leukopēnija),

- mazs asins šūnu, ko sauc par trombocītiem un kas palīdz asinīm sarecēt, skaits (trombocitopēnija),
- neparastas sajūtas ādā (piemēram, tirpšana vai kņudināšana).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija),
- šķidrums uzkrāšanās plaušās, kas izraisa elpas trūkumu,
- gripa,
- urīnceļu infekcija,
- smaga visa organisma infekcija (sepsē),
- dehidrācija,
- ģībšana,
- augsts cukura līmenis asinīs,
- zems kalcija līmenis asinīs,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- herpesvīrusa infekcijas veids (citomegalovīrusa infekcija).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aknu iekaisums (hepatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DARZALEX

DARZALEX tiks uzglabāts slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DARZALEX satur

- Aktīvā viela ir daratumumabs. Viens ml koncentrāta satur 20 mg daratumumaba. Katrs flakons ar 5 ml koncentrāta satur 100 mg daratumumaba. Katrs flakons ar 20 ml koncentrāta satur 400 mg daratumumaba.
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, mannīts (E421), polisorbāts 20, nātrijs acetāta trihidrāts, nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt “DARZALEX satur nātriju” 2. punktā).

DARZALEX ārējais izskats un iepakojums

DARZALEX ir koncentrāts infūziju šķidrums pagatavošanai un ir bezkrāsains līdz dzeltens šķidrums. DARZALEX pieejams kartona kastītē, kurā ir 1 stikla flakons.

DARZALEX ir pieejams arī terapijas uzsākšanas iepakojumā ar 11 flakoniem (6 flakoniem pa 5 ml + 5 flakoniem pa 20 ml).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Sagatavojiet infūziju šķīdumu aseptiski turpmāk aprakstītajā veidā.

- Atkarībā no pacienta ķermeņa masas aprēķiniet devu (mg), vajadzīgo DARZALEX šķīduma kopējo tilpumu (ml) un vajadzīgo DARZALEX flakonu skaitu.
- Pārliecinieties, ka DARZALEX šķīdums ir bezkrāsains vai dzeltens. Nelietojiet šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, tas mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas.
- Aseptiski no infūziju maisa/tvertnes noņemiet 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma tilpumu, kas atbilst nepieciešamajam DARZALEX šķīduma tilpumam.

- Ar šļirci paņemiet nepieciešamo DARZALEX šķīduma daudzumu un atšķaidiet līdz atbilstošajam tilpumam, pievienojot to infūziju maisam/tvertnei ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu. Infūziju maisiem/tvertnēm ir jābūt izgatavotiem no polivinilhlorīda (PVH), polipropilēna (PP), polietilēna (PE) vai poliolefīna kopolimēra (PP+PE). Atšķaidiet koncentrātu piemērotos aseptiskos apstākļos. Izmetiet flakonā atlikušo neizlietoto šķīdumu.
- Uzmanīgi apgrieziet maisu/tvertni, lai sajauktu šķīdumu. Nekratīt.
- Pirms zāļu ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai parenterālās zālēs nav daļiņu vai tās nav mainījušas krāsu. Atšķaidītā šķīdumā var veidoties ļoti mazas, caurspīdīgas vai baltas proteīnu daļiņas, jo daratumumabs ir proteīns. Nelietojiet, ja ievērojat redzamas necaurspīdīgas daļiņas, šķīdums ir mainījies krāsu vai tajā ir svešas daļiņas.
- Tā kā DARZALEX nesatur konservantu, atšķaidītie šķīdumi jāievada 15 stundu laikā (ieskaitot infūzijai nepieciešamo laiku) pēc atrašanās istabas temperatūrā (15°C–25°C) iekštelpu apgaismojumā.
- Ja tas netiek lietots nekavējoties, šķīdumu pirms ievadīšanas var uzglabāt 24 stundas ledusskapī (2°C–8°C) un sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Atšķaidīto šķīdumu ievadiet intravenozas infūzijas veidā, izmantojot infūziju sistēmu ar plūsmas regulatoru ar sistēmā ietvertu sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu, poliētersulfona (PES) filtru (poru lielums 0,22 vai 0,2 mikrometri). Jāizmanto poliuretāna (PU), polibutadiēna (PBD), PVH, PP vai PE infūziju sistēmas.
- Neievadiet DARZALEX vienlaicīgi ar citām zālēm vienā intravenozā sistēmā.
- Neuzglabājiet neizmantoto infūziju šķīdumu atkārtotai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

DARZALEX 1800 mg šķīdums injekcijām daratumumabum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DARZALEX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DARZALEX lietošanas
3. Kā lietot DARZALEX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DARZALEX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DARZALEX un kādam nolūkam to lieto

Kas ir DARZALEX

DARZALEX ir zāles, kas satur aktīvo vielu daratumumabu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par monoklonālām antivielām. Monoklonālās antivielas ir olbaltumvielas, kas izveidotas, lai atpazītu un piesaistītos pie noteiktām mērķa vietām organismā. Daratumumabs izveidots, lai piesaistītos pie specifiskām patoloģiskām šūnām organismā, lai imūnā sistēma tās varētu iznīcināt.

Kādam nolūkam DARZALEX lieto

DARZALEX lieto pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ir vēzis, ko sauc par “multiplo mielomu”. Tas ir kaulu smadzeņu vēzis.

DARZALEX tiek lietots arī tādiem pieaugušajiem no 18 gadu vecuma, kuriem ir asins slimība, ko sauc par AL amiloidozi. AL amiloidozes gadījumā patoloģiskajās asins šūnās veidojas pārāk daudz anomālu olbaltumvielu, kas uzkrājas dažādos orgānos un izraisa to darbības traucējumus.

2. Kas Jums jāzina pirms DARZALEX lietošanas

Jums nedrīkst ievadīt DARZALEX šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret daratumumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Nelietojiet DARZALEX, ja iepriekš minētais attiecas uz Jums. Ja neesat par to pārliecināts, pirms DARZALEX ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms DARZALEX ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

DARZALEX ievada subkutānas injekcijas veidā, ar sīku adatu ievadot zāles zem ādas. Pirms un pēc katras injekcijas Jūs saņemsiet zāles, kas palīdz mazināt ar infūziju saistītu reakciju iespējamību (skatīt “Zāles, ko nozīmē DARZALEX terapijas laikā” 3. punktā).

Šīs reakcijas visvairāk ir iespējamās pēc pirmās injekcijas, un lielākā daļa reakciju rodas injekcijas dienā. Ja Jums jau ir bijusi ar infūziju saistīta reakcija, tās atkārtošanās ir maz ticama, tomēr vēlīnās reakcijas var rasties pat 3-4 dienas pēc injekcijas. Ja Jums pēc injekcijas ir spēcīga reakcija, ārsts var nolemt nelietot DARZALEX.

Dažos gadījumos Jums var rasties smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties ar sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu un niezošiem izsitumiem (nātreni). Skatīt 4. punktu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas kāda no 4. punkta sākumā norādītajām ar infūziju saistītām reakcijām. Ja Jums rodas ar infūziju saistītas reakcijas, var būt nepieciešamas citas zāles simptomu novēršanai, vai arī injekcijas var būt jāpārtrauc. Tiklīdz šīs reakcijas izzūd vai mazinās, injekcijas var atsākt.

Samazināts asins šūnu skaits

DARZALEX var samazināt balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām, un asins šūnu, ko sauc par trombocītiem un kas palīdz veidoties asins trombam, skaitu. Ja Jums rodas jebkādi infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, vai jebkādas trombocītu skaita samazināšanās pazīmes, piemēram, zilumi vai asiņošana, informējiet veselības aprūpes speciālistu.

Asins pārliešanas

Ja Jums nepieciešama asins pārliešana, pirms tās Jums tiks veiktas asins analīzes, lai noskaidrotu Jūsu asins grupu. DARZALEX var ietekmēt šo asins laboratorisko analīžu rezultātus. Pastāstiet personai, kas veic asins analīzes, ka Jums tiek ievadīts DARZALEX.

B hepatīts

Izstāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi vai tagad varētu būt B hepatīta infekcija. Tas tāpēc, ka DARZALEX var izraisīt B hepatīta vīrusa aktivizēšanos. Ārsts pirms ārstēšanas ar DARZALEX, tās laikā un vēlāk pēc ārstēšanas ar DARZALEX pārbaudīs, vai Jums nav šīs infekcijas pazīmju. Nekavējoties izstāstiet ārstam, ja esat noguris, un nogurums kļūst izteiktāks, vai arī Jūsu āda vai acu baltumi ir kļuvuši dzelteni.

Bērni un pusaudži

Neievadiet DARZALEX bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Šāds nosacījums noteikts, jo nav zināms, kā šīs zāles viņus ietekmēs.

Citas zāles un DARZALEX

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu preparātiem.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Ja šo zāļu lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Jūs kopā ar ārstu pieņemsiet lēmumu, vai šo zāļu lietošanas sniegtais ieguvums ir lielāks nekā risks bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm, kurām tiek ievadīts DARZALEX, jālieto efektīva kontracepcijas metode terapijas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas.

Barošana ar krūti

Jums kopā ar ārstu jālemj, vai ieguvums no barošanas ar krūti atsver risku Jūsu bērnam. Tas nepieciešams, jo zāles var nonākt mātes pienā un nav zināms, kā tās ietekmēs bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pēc DARZALEX lietošanas Jūs varat justies noguris, tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija 15 mililitros, t. i., - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai satur sorbītu

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukuru nepanesība vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība (PFN) –, kuras gadījumā organismā nenoārdās fruktoze, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā DARZALEX tiek ievadīts

Cik daudz zāļu tiek ievadīts

DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai deva ir 1800 mg.

DARZALEX var lietot vienu pašu vai kopā ar citām zālēm, ko izmanto multiplas mielomas ārstēšanai, kopā ar citām zālēm, ko izmanto AL amiloidozes ārstēšanai. DARZALEX parasti lieto šādi:

- pirmajās 8 nedēļās vienu reizi nedēļā;
- tad 16 nedēļas – ik pēc 2 nedēļām;
- pēc tam, kamēr Jūsu stāvoklis nepasliktinās, – ik pēc 4 nedēļām.

Ja DARZALEX lieto kopā ar citām zālēm, Jūsu ārsts var mainīt laiku starp zāļu devu lietošanu, kā arī to, cik ārstēšanas kursi Jums ir jāsaņem.

Kā šīs zāles tiek ievadītas

DARZALEX Jums ievadīs ārsts vai medmāsa injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija) aptuveni 3–5 minūšu laikā. Zāles tiks injicētas vēdera priekšējā sienā, bet ne citur, un nekādā gadījumā vēdera priekšējās sienas vietās, kur āda ir apsārtusi, ar zilumiem, sāpīga, sacietējusi vai rētaina.

Ja injekcijas laikā Jums ir sāpes, ārsts vai medmāsa var pārtraukt injekciju un atlikušo injekciju ievadīt citā vēdera priekšējās sienas daļā.

Zāles, ko nozīmē DARZALEX terapijas laikā

Jums var būt jālieto zāles, lai mazinātu jostas rozes rašanās iespēju.

Pirms katras DARZALEX injekcijas Jūs saņemsiet zāles, kas palīdzēs mazināt ar infūziju saistītu reakciju rašanās iespēju. Tās var ietvert:

- zāles pret alerģisku reakciju (antihistamīna līdzekļi);
- zāles pret iekaisumu (kortikosteroīdi);
- zāles pret drudzi (piemēram, paracetamolu).

Pēc katras DARZALEX injekcijas Jūs saņemsiet zāles (piemēram, kortikosteroīdus), lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju rašanās iespēju.

Pacienti ar elpošanas traucējumiem

Ja Jums ir elpošanas traucējumi, piemēram, astma vai hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), Jums būs jālieto inhalējamās zāles, kas mazinās elpošanas traucējumus:

- zāles, kas palīdzēs elpceļiem nesašaurināties (bronhodilatatori);
- zāles, lai mazinātu plaušu pietūkumu un kairinājumu (kortikosteroīdi).

Ja esat saņēmis DARZALEX vairāk nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Maz ticamā gadījumā, kad Jums ievadīts pārāk daudz šo zāļu (pārdozēšana), ārsts pārbaudīs, vai Jums nav radušās blakusparādības.

Ja esat aizmirsis par apmeklējumu DARZALEX ievadīšanai

Lai ārstēšana patiešām iedarbotos, ir ļoti svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu apmeklējumu. Ja esat aizmirsis par apmeklējumu, ieplānojiet nākamo, cik drīz vien iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums 3-4 dienas pēc injekcijas ir radušies kādi simptomi. Jums var būt vajadzīgas citas zāles vai arī var būt uz laiku jāpārtrauc vai jāaptur injekcija.

Šīs reakcijas var izpausties kā tālākminētie simptomi.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drebuļi,
- rīkles iekaisums, klepus,
- slikta dūša,
- vemšana,
- niezošs, tekošs vai aizlikts deguns,
- elpas trūkums vai citi elpošanas traucējumi.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- diskomforta sajūta krūškurvī,
- reibonis vai apreibuma sajūta (hipotensija),
- nieze,
- sācoša elpošana.

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- smaga alerģiska reakcija, kas var izpausties ar sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu vai niezošiem izsitumiem (nātreņi). Skatīt 2. punktu.

Ja Jums rodas kāda no iepriekš minētajām ar infūziju saistītajām reakcijām, nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai.

Reakcijas injekcijas vietā

Lietojot DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai, var rasties ādas reakcijas injekcijas vietā vai ap to (lokāli), tajā skaitā reakcijas injekcijas vietā. Šādas reakcijas ir biežas (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem). Injekcijas vietā iespējamie simptomi ir ādas apsārtums, nieze, pietūkums, sāpes, zilumi, izsitumi, asiņošana.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- drudzis,
- izteikts nogurums,
- caureja,
- aizcietējums,
- samazināta ēstgriba,
- miega traucējumi,
- galvassāpes,
- nervu bojājums, kas var izraisīt tirpšanu, nejutīgumu vai sāpes,
- izsitumi,
- muskuļu spazmas,

- locītavu sāpes,
- plaukstu, potīšu vai pēdu tūska,
- vājuma sajūta,
- muguras sāpes,
- plaušu infekcija (pneimonija),
- bronhīts,
- elpceļu, piemēram, deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles, infekcija,
- mazs sarkano asins šūnu, kas pārnēsā skābekli asinīs, skaits (anēmija),
- mazs balto asins šūnu, kas palīdz cīnīties ar infekcijām, skaits (neitropēnija, limfopēnija, leukopēnija),
- mazs asins šūnu, ko sauc par trombocītiem un kas palīdz asinīm sarecēt, skaits (trombocitopēnija).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- neregulāra sirdsdarbība (priekškambaru fibrilācija),
- šķidrums uzkrāšanās plaušās, kas izraisa elpas trūkumu,
- urīnceļu infekcija,
- smaga visa organisma infekcija (sepsē),
- dehidrācija,
- augsts cukura līmenis asinīs,
- zems kalcija līmenis asinīs,
- reiboņa sajūta,
- ģībšana,
- krūšu muskuļu sāpes,
- gripa,
- drebuļi,
- nieze,
- neparastas sajūtas ādā (piemēram, tirpšanas vai kukaiņu rāpošanas sajūta),
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- augsts asinsspiediens.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- aknu iekaisums (hepatīts),
- herpesvīrusa infekcijas veids (citomegalovīrusa infekcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DARZALEX

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai tiks uzglabāts slimnīcā vai klīnikā.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc “EXP:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DARZALEX satur

- Aktīvā viela ir daratumumabs. 1 ml šķīduma satur 120 mg daratumumaba. Vienā 15 ml injekciju šķīduma flakonā ir 1800 mg daratumumaba.
- Citas sastāvdaļas ir rekombinantā cilvēka hialuronidāze (rHuPH20), L-histidīns, L-histidīna hidrochlorīda monohidrāts, L-metionīns, polisorbāts 20, sorbīts (E420) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu, "DARZALEX satur nātriju un sorbītu").

DARZALEX ārējais izskats un iepakojums

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir bezkrāsains vai dzeltens šķidrums.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir iepakots kastītēs, kurās ir pa vienam vienas devas stikla flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai drīkst ievadīt tikai veselības aprūpes speciālisti.

Lai nepieļautu kļūdainu zāļu lietošanu, ir būtiski pārbaudīt flakona marķējumu, lai nodrošinātu, ka pacientiem tiek injicēta pareizā zāļu forma (intravenozā vai subkutānā zāļu forma) un deva. DARZALEX šķīdums injekcijām ir jāievada tikai subkutāni, ievērojot norādītās devas. DARZALEX subkutānā zāļu forma nav paredzēta intravenozai ievadīšanai.

DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un ir gatavs lietošanai.

- DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai ir saderīgs ar polipropilēna vai polietilēna šļircu materiālu, polipropilēna, polietilēna vai polivinilhlorīda (PVH) subkutāno infūziju sistēmām, kā arī pārneses un injekciju adatu nerūsošo tēraudu.
- DARZALEX šķīdumam subkutānai injekcijai jābūt caurspīdīgam vai opalescējošam un bezkrāsainam vai dzeltenam šķīdumam. Nelietot šķīdumu, ja tajā ir necaurspīdīgas daļiņas, ja tas ir mainījis krāsu vai ja tajā ir citi svešķermeņi.
- DARZALEX šķīdums subkutānai injekcijai jāizņem no ledusskapja, kur tas atradies (2-8 °C) temperatūrā, un tam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (15-30 °C). Necaurdurtus flakonus var uzglabāt istabas temperatūrā un gaismā ne ilgāk par 24 stundām oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Sargāt no tiešas saules gaismas. Nekratīt!
- Ievadīšanas šļirce jā sagatavo kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.
- Lai neaizsērētos adata, hipodermiskās injekcijas adata jāpievieno pie subkutānās infūzijas komplekta tieši pirms injekcijas.

Sagatavoto šļircu uzglabāšana

- Ja šļirce ar DARZALEX netiek izmantota nekavējoties, DARZALEX šķīdums jāuzglabā istabas temperatūrā un gaismā ne ilgāk par četrām stundām.

Ievadīšana

- 15 ml DARZALEX šķīduma subkutānai injekcijai jāinjicē vēdera priekšējās sienas zemādas audos aptuveni 7,5 cm pa labi vai pa kreisi no nabas 3-5 minūšu laikā. DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai nedrīkst injicēt citās ķermeņa daļās, jo nav pieejami attiecīgi dati.
- Katra nākamā injekcija jāinjicē citā vietā.
- DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vietās, kur āda ir apsārtusi, ar zilumiem, sāpīga, cieta vai sarētojusī.
- Ja pacientam ir sāpes, injekcija uz laiku jāpārtrauc vai jāpalēnina. Ja injekcijas palēnināšana neatvieglo sāpes, atlikušās devas ievadīšanai var izvēlēties citu injekcijas vietu vēdera pretējā pusē.
- Ārstēšanas laikā ar DARZALEX šķīdumu subkutānai injekcijai, nedrīkst ievadīt citas subkutānas zāles tajā pašā injekcijas vietā.
- Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisku zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē ievadīto zāļu nosaukums un sērijas numurs.