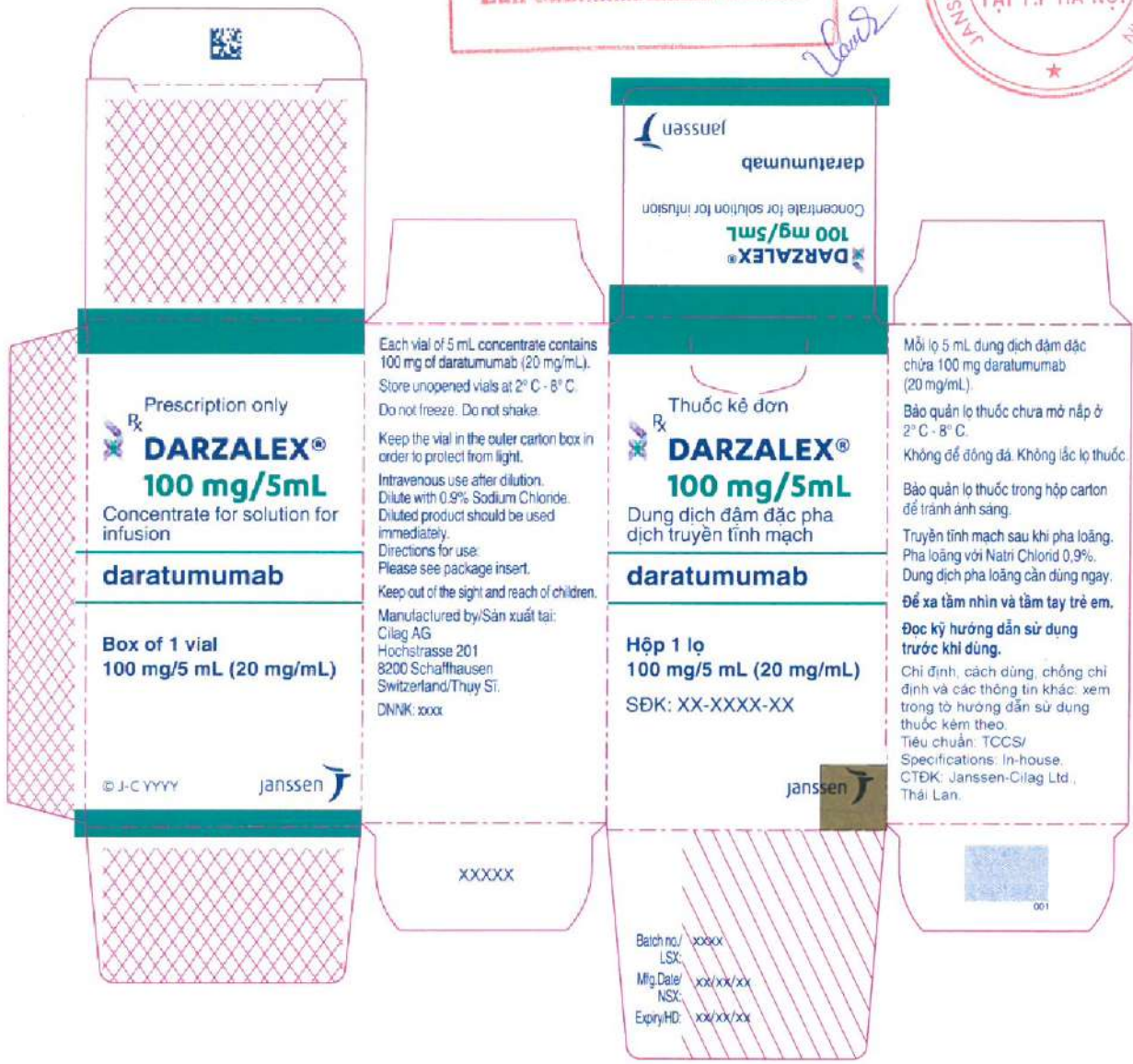




BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 23/07/2019



Batch no./
LSX: xxxxx
Mfg.Date/
NSX: xx/xx/xx
Expiry:HD: xx/xx/xx

XXXXX: note for component code number
SP_Darzalex 100mg/5mL_Cilag_v1



AW_127628 is for component code number and can be changed to another one.

PP_Darzalex 100mg/5mL_Cilag_v1



		 daratumumab Concentrate for solution for infusion 400 mg/20 mL DARZALEX®	
Prescription only Rx DARZALEX® 400 mg/20 mL Concentrate for solution for infusion	Each vial of 20 mL concentrate contains 400 mg of daratumumab (20 mg/mL). Store unopened vials at 2° C - 8° C. Do not freeze. Do not shake. Keep the vial in the outer carton box in order to protect from light. Intravenous use after dilution. Dilute with 0.9% Sodium Chloride. Diluted product should be used immediately. Directions for use: Please see package insert. Keep out of the sight and reach of children. Manufactured by/Sản xuất tại: Cilag AG Hochstrasse 201 8200 Schaffhausen Switzerland/Thụy Sĩ. DNNK: xxxx	Thuốc kê đơn Rx DARZALEX® 400 mg/20 mL Dung dịch đậm đặc pha dịch truyền tĩnh mạch daratumumab	Mỗi lọ 20 mL dung dịch đậm đặc chứa 400 mg daratumumab (20 mg/mL). Bảo quản lọ thuốc chưa mở nắp ở 2° C - 8° C. Không để đông đá. Không lắc lọ thuốc. Bảo quản lọ thuốc trong hộp carton để tránh ánh sáng. Truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng. Pha loãng với Natri Chlorid 0,9%. Dung dịch pha loãng cần dùng ngay. ĐỂ XA TẦM NHÌN VÀ TẦM TAY TRẺ EM. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo. Tiêu chuẩn: TCCS/ Specifications: In-house CTEK: Janssen-Cilag Ltd., Thái Lan.
daratumumab Box of 1 vial 400 mg/20 mL (20 mg/mL) © J-C YYYY 	XXXXXX	Hộp 1 lọ 400 mg/20 mL (20 mg/mL) SĐK: XX-XXXX-XX 	
		Batch no/LSX: xxxxxx Mfg Date/NSX: xx/xx/xx Expiry/HD: xx/xx/xx	

XXXXX: note for component code number
SP_Darzalex 400mg/20mL_Cilag_v1



AW_127630 is for component code number and can be changed to another one.

PP_Darzalex 400mg/20mL_Cilag_v1



Rx **DARZALEX**[®]

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Truyền tĩnh mạch

THÀNH PHẦN

Thành phần dược chất:

Mỗi lọ 5 mL chứa 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab mỗi mL).

Mỗi lọ 20 mL chứa 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab mỗi mL).

Daratumumab là kháng thể đơn dòng IgG1κ của người chống lại kháng nguyên CD38, được sản xuất trong dòng tế bào động vật có vú (tế bào buồng trứng chuột Hamster Trung Quốc [Chinese Hamster Ovary-CHO]) bằng công nghệ tái tổ hợp DNA.

Thành phần tá dược:

Acid acetic băng

Mannitol (E421)

Polysorbate 20

Natri acetate trihydrate

Natri chlorid

Nước pha tiêm

Các tá dược có tác dụng

Mỗi 5 mL và 20 mL DARZALEX có chứa tương ứng 0,4 mmol và 1,6 mmol (tương ứng với 9,3 mg và 37,3 mg) natri.

DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền.

Dung dịch từ không màu đến màu vàng.

CHỈ ĐỊNH

DARZALEX được chỉ định:

- như một đơn trị liệu để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy tái phát và kháng trị, mà liệu pháp điều trị trước đó đã bao gồm một chất ức chế proteasome và một thuốc điều hòa miễn dịch và những bệnh nhân này đã cho thấy bệnh tiến triển với liệu pháp điều trị sau cùng.
- trong phối hợp với lenalidomide và dexamethasone, hoặc bortezomib và dexamethasone, để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị đa u tủy đã được điều trị trước đó với ít nhất một phác đồ.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

DARZALEX cần được chỉ định bởi một chuyên gia y tế, trong một môi trường có sẵn các phương tiện hồi sức.

Liều lượng và cách dùng

Cần phải dùng các thuốc trước và sau khi truyền để giảm nguy cơ bị các phản ứng liên quan đến truyền của daratumumab (infusion-related reactions - IRRs). Xem dưới đây "Các loại thuốc dùng đồng thời được khuyến cáo", "Điều trị các phản ứng liên quan đến truyền thuốc" và phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG.

Liều dùng

Liều chuẩn đơn trị liệu và phối hợp với lenalidomide (phác đồ chu kỳ 4 tuần):

Liều khuyến cáo của DARZALEX là 16 mg/kg thể trọng được truyền tĩnh mạch theo lịch trình đưa liều trong Bảng 1.

Bảng 1: Lịch trình DARZALEX cho đơn trị liệu và kết hợp với lenalidomide (phác đồ liều chu kỳ 4 tuần)

Tuần	Liệu trình
Các tuần 1 đến 8	hàng tuần (tổng cộng 8 liều)
Các tuần 9 đến 24 ^a	mỗi hai tuần (tổng cộng 8 liều)
Tuần 25 trở đi cho đến khi bệnh tiến triển ^b	mỗi bốn tuần

^a Liều đầu tiên của liệu trình mỗi 2 tuần được dùng vào tuần 9

^b Liều đầu tiên của liệu trình mỗi 4 tuần được dùng vào tuần 25

Về liều dùng và lịch trình của các thuốc dùng phối hợp với DARZALEX, xem phần CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC và các Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm tương ứng.

Liệu trình điều chỉnh khi phối hợp với bortezomib (phác đồ chu kỳ 3 tuần):

Liều khuyến cáo của DARZALEX là 16 mg/kg thể trọng truyền tĩnh mạch theo lịch trình trong Bảng 2.

Bảng 2: Lịch trình DARZALEX được điều chỉnh dùng phối hợp với bortezomib (phác đồ liều chu kỳ 3 tuần)

Các tuần	Chế độ liều
Các tuần 1 đến 9	hàng tuần (tổng cộng 9 liều)
Các tuần 10 đến 24 ^a	mỗi ba tuần (tổng cộng 5 liều)
Tuần 25 trở đi cho đến khi bệnh tiến triển ^b	mỗi bốn tuần

^a Liều đầu tiên của liệu trình mỗi 3 tuần được dùng vào tuần 10

^b Liều đầu tiên của liệu trình mỗi 4 tuần được dùng vào tuần 25

Về liều dùng và lịch trình của các thuốc dùng phối hợp với DARZALEX, xem phần CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC và các Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm tương ứng.

Tốc độ truyền

Sau khi pha loãng, cần truyền DARZALEX theo đường tĩnh mạch với tốc độ truyền ban đầu được trình bày trong Bảng 3 dưới đây. Chỉ cần nhắc gia tăng tốc độ truyền khi không có các phản ứng liên quan đến truyền thuốc.

Bảng 3: Tốc độ truyền DARZALEX

	Thể tích pha loãng	Tốc độ truyền ban đầu (giờ đầu tiên)	Bậc tăng tốc độ truyền ^a	Tốc độ truyền tối đa
Lần truyền đầu tiên	1.000 mL	50 mL/giờ	50 mL/giờ mỗi giờ	200 mL/giờ
Lần truyền thứ hai ^b	500 mL	50 mL/giờ	50 mL/giờ mỗi giờ	200 mL/giờ
Các lần truyền sau đó ^c	500 mL	100 mL/giờ	50 mL/giờ mỗi giờ	200 mL/giờ

^a Chỉ cần nhắc tăng bậc tốc độ truyền khi không có phản ứng truyền thuốc.

^b Chỉ nên sử dụng thể tích pha loãng 500 mL nếu không có IRR \geq Độ 1 trong 3 giờ đầu tiên của lần truyền đầu tiên. Nếu không, tiếp tục sử dụng thể tích pha loãng 1000 mL và theo hướng dẫn của lần truyền đầu tiên.

^c Chỉ nên sử dụng tốc độ truyền ban đầu được điều chỉnh cho các lần truyền sau đó (chẳng hạn từ lần truyền thứ ba trở đi), nếu không có IRR \geq Độ 1 trong thời gian truyền với tốc độ cuối cùng \geq 100 mL/giờ trong hai lần truyền đầu tiên. Nếu không, sử dụng theo hướng dẫn cho lần truyền thứ hai.

Điều trị các phản ứng liên quan đến truyền thuốc

Trước khi điều trị bằng DARZALEX, cần dùng các thuốc để giảm nguy cơ bị các phản ứng liên quan đến truyền thuốc (IRR).

Đối với IRR ở bất kỳ độ/ mức độ nghiêm trọng nào, ngừng truyền DARZALEX ngay lập tức và kiểm soát các triệu chứng.

Việc quản lý các IRR có thể cần phải giảm tốc độ truyền thêm nữa, hoặc ngừng sử dụng DARZALEX như được tóm tắt dưới đây (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

- Độ 1- 2 (nhẹ đến trung bình): Một khi các triệu chứng của phản ứng được giải quyết, cần tiếp tục truyền với tốc độ không quá một nửa tốc độ truyền mà tại đó xuất hiện IRR. Nếu bệnh nhân không gặp thêm bất kỳ triệu chứng IRR nào khác, có thể tiếp tục tăng tốc độ truyền theo từng bậc và khoảng dẫn cách, tùy theo lâm sàng, cho đến tốc độ tối đa là 200 mL/giờ (Bảng 3).
- Độ 3 (nặng): Một khi các triệu chứng của phản ứng được giải quyết, có thể cân nhắc bắt đầu truyền lại với tốc độ không quá một nửa tốc độ truyền mà tại đó xảy ra phản ứng. Nếu bệnh nhân không bị thêm các triệu chứng nào khác, có thể tiếp tục tăng tốc độ truyền theo bậc và khoảng dẫn cách thích hợp (Bảng 3). Cần lập lại quy trình trên trong trường hợp tái phát các triệu chứng Độ 3. Ngừng vĩnh viễn DARZALEX khi xảy ra lần thứ ba phản ứng liên quan đến truyền từ Độ 3 trở lên.
- Độ 4 (đe dọa đến tính mạng): Ngừng vĩnh viễn điều trị bằng DARZALEX.

Bỏ lỡ một (nhiều) liều

Nếu liều dự kiến của DARZALEX bị bỏ lỡ, cần dùng lại liều càng sớm càng tốt và cần phải điều chỉnh lịch dùng thuốc tương ứng, duy trì khoảng cách điều trị.

Handwritten signature

Điều chỉnh liều

Không khuyến cáo giảm liều DARZALEX. Có thể cần trì hoãn liều thuốc để cho phép phục hồi các tế bào máu trong trường hợp có độc tính huyết học (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Đề biết thông tin liên quan đến các thuốc được phối hợp với DARZALEX, xem các Tóm tắt Đặc tính Sản phẩm tương ứng.

Các loại thuốc dùng đồng thời được khuyến cáo

Thuốc dùng trước khi truyền

Cần phải dùng các thuốc trước khi truyền để giảm nguy cơ IRR cho tất cả các bệnh nhân, vào thời điểm 1-3 giờ trước mỗi lần truyền DARZALEX như sau:

- Corticosteroid (tác dụng kéo dài hoặc tác dụng trung bình)
Đơn trị liệu:
Methylprednisolone 100 mg, hoặc tương đương, dùng đường tĩnh mạch. Sau lần truyền thứ hai, liều corticosteroid có thể giảm xuống (methylprednisolone 60 mg dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch).
Điều trị kết hợp:
Dexamethasone 20 mg, dùng trước mỗi lần truyền DARZALEX (xem phần CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).
Dexamethasone dùng theo đường tĩnh mạch trước khi truyền DARZALEX lần đầu tiên và có thể xem xét dùng theo đường uống trước các lần truyền tiếp theo.
- Thuốc hạ sốt (paracetamol uống 650 đến 1000 mg).
- Thuốc kháng histamine (dùng theo đường uống hoặc tĩnh mạch diphenhydramine 25 đến 50 mg hoặc tương đương).

Các thuốc dùng sau khi truyền thuốc

Cần phải dùng thuốc sau khi truyền để giảm nguy cơ các phản ứng liên quan đến truyền thuốc xuất hiện muộn, cụ thể:

Đơn trị liệu:

Nên dùng corticosteroid uống (20 mg methylprednisolone hoặc liều tương đương của một corticosteroid tác dụng kéo dài hoặc tác dụng trung bình theo tiêu chuẩn của địa phương) vào mỗi ngày trong hai ngày sau tất cả mỗi lần truyền (bắt đầu vào ngày sau khi truyền).

Điều trị kết hợp:

Cần nhắc dùng methylprednisolone uống liều thấp (≤ 20 mg) hoặc tương đương vào ngày sau khi truyền DARZALEX. Tuy nhiên, nếu dùng corticosteroid theo phác đồ nền cụ thể (ví dụ như phác đồ có dexamethasone) vào ngày sau khi truyền DARZALEX, có thể không cần thêm thuốc sau khi truyền (xem phần CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

Ngoài ra, đối với bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, cần phải cân nhắc sử dụng các thuốc sau truyền bao gồm thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn và dài và corticosteroid dạng hít. Sau bốn lần truyền đầu tiên, nếu bệnh nhân không bị các IRR đáng kể, có thể ngừng các thuốc dùng sau truyền dạng hít này theo quyết định của bác sĩ.

Dự phòng tái hoạt hóa virus herpes zoster

Cần xem xét dự phòng thuốc kháng virus để ngăn ngừa sự tái hoạt hóa virus herpes zoster.

Các nhóm dân số đặc biệt

Suy thận

Chưa thực hiện các nghiên cứu chính thức về daratumumab trên bệnh nhân suy thận. Dựa trên phân tích dược động học (PK) quần thể, không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận (xem phần **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Suy gan

Chưa thực hiện các nghiên cứu chính thức về daratumumab trên bệnh nhân suy gan. Dựa trên phân tích dược động học (PK) quần thể, không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (xem phần **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Người cao tuổi

Không cần phải điều chỉnh liều lượng (xem phần **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Nhóm dân số trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của DARZALEX ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Hiện chưa có dữ liệu (xem phần **CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**).

Cách dùng

DARZALEX được dùng theo đường tĩnh mạch. Thuốc được truyền tĩnh mạch sau khi pha loãng với dung dịch pha tiêm Natri clorid 9 mg/mL (0,9%). Hướng dẫn pha loãng sản phẩm trước khi dùng thuốc, xem phần **Các thận trọng đặc biệt về hủy thuốc và xử lý khác**.

Các thận trọng đặc biệt về hủy thuốc và xử lý khác

Sản phẩm này chỉ để dùng một lần.

Chuẩn bị dung dịch truyền bằng kỹ thuật vô khuẩn như sau:

- Tính liều (mg), tổng thể tích (mL) của dung dịch DARZALEX cần thiết và số lọ DARZALEX cần thiết, dựa trên trọng lượng bệnh nhân.
- Kiểm tra dung dịch DARZALEX từ không màu đến vàng. Không sử dụng nếu có các tiểu phân gây đục, bị biến màu hoặc có các tiểu phân lạ khác.
- Sử dụng kỹ thuật vô khuẩn, lấy ra một thể tích Natri Clorid 0,9% từ túi truyền/chai truyền tương đương với thể tích DARZALEX cần dùng.
- Rút ra lượng dung dịch DARZALEX cần thiết và pha loãng với thể tích thích hợp bằng cách thêm vào một túi/chai truyền có chứa Natri clorid 0,9% (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**). Túi / chai truyền thuốc phải được làm bằng polyvinylchloride (PVC), polypropylene (PP), polyethylene (PE) hoặc hỗn hợp polyolefin (PP + PE). Pha loãng trong điều kiện vô trùng phù hợp. Hủy bỏ bất kỳ phần không sử dụng còn lại trong lọ.
- Nhẹ nhàng lộn ngược túi / chai để trộn dung dịch. Không lắc.
- Kiểm tra bằng mắt đối với các sản phẩm thuốc tiêm về các tiểu phân và sự biến màu trước khi dùng. Dung dịch đã pha loãng có thể xuất hiện các tiểu phân protein rất nhỏ, mờ đến trắng, do

daratumumab là một protein. Không sử dụng nếu nhìn thấy các tiểu phân đục rõ, đổi màu hoặc các tiểu phân lạ.

- Do DARZALEX không chứa chất bảo quản, dung dịch đã pha loãng cần được sử dụng trong vòng 15 giờ (kể cả thời gian truyền) ở nhiệt độ phòng (15°C - 25°C) và trong ánh sáng phòng.
- Nếu không sử dụng ngay, dung dịch đã pha loãng có thể được bảo quản trước khi dùng cho đến 24 giờ trong điều kiện làm lạnh (2°C - 8°C) và tránh ánh sáng. Không để đông lạnh.
- Dùng dung dịch đã pha loãng bằng cách truyền tĩnh mạch, sử dụng bộ truyền có gắn bộ điều chỉnh dòng chảy và có bộ lọc polyetersulfone (PES) liên kết với protein thấp, không gây sốt, vô trùng (kích thước lỗ 0,22 hoặc 0,2 micrometre). Phải sử dụng bộ dây truyền làm bằng polyurethane (PU), polybutadiene (PBD), PVC, PP hoặc PE.
- Không truyền DARZALEX đồng thời vào cùng đường tĩnh mạch với các thuốc khác.
- Không cất giữ phần dung dịch truyền không sử dụng để sử dụng lại. Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc chất thải nào cũng phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với (các) hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần **Thành phần tá dược**.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Các phản ứng liên quan đến truyền thuốc

Các phản ứng liên quan đến truyền thuốc (IRR) được báo cáo ở khoảng một nửa số bệnh nhân điều trị bằng DARZALEX. Phải theo dõi những bệnh nhân này trong suốt quá trình truyền và giai đoạn sau truyền thuốc.

Phần lớn các IRR xảy ra ở lần truyền đầu tiên. Bốn phần trăm bệnh nhân có IRR ở hơn một lần truyền. Các phản ứng nặng đã xảy ra, bao gồm co thắt phế quản, giảm ôxy mô, khó thở, tăng huyết áp, phù thanh quản và phù phổi. Các triệu chứng chủ yếu bao gồm sung huyết mũi, ho, kích ứng họng, ớn lạnh, nôn và buồn nôn. Các triệu chứng ít gặp hơn là khô khè, viêm mũi dị ứng, sốt, khó chịu ở ngực, ngứa và hạ huyết áp (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Bệnh nhân cần được dùng trước các thuốc kháng histamin, thuốc hạ sốt và corticosteroid để giảm nguy cơ IRR trước khi điều trị bằng DARZALEX. Cần tạm ngừng truyền DARZALEX khi có các IRR ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng nào. Cần tiến hành điều trị y tế / điều trị hỗ trợ IRR khi cần. Cần giảm tốc độ truyền khi bắt đầu truyền lại (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Để giảm nguy cơ IRR muộn, cần dùng các corticosteroid đường uống cho tất cả bệnh nhân sau khi truyền DARZALEX. Ngoài ra cần xem xét sử dụng các thuốc sau khi truyền (ví dụ như thuốc corticosteroid dạng hít, thuốc giãn phế quản tác dụng ngắn và dài) ở bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính để điều trị các biến chứng hô hấp nếu xảy ra các triệu chứng này (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG).

Cần ngừng vĩnh viễn điều trị DARZALEX trong trường hợp có IRR đe dọa tính mạng.

Giảm bạch cầu trung tính/Giảm tiểu cầu

DARZALEX có thể làm tăng tần suất bị giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu gây ra bởi các trị liệu nền (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Theo dõi công thức máu toàn phần định kỳ trong quá trình điều trị theo thông tin kê đơn của nhà sản xuất đối với các trị liệu nền. Theo dõi bệnh nhân có giảm bạch cầu trung tính về các dấu hiệu nhiễm trùng. Có thể phải trì hoãn truyền DARZALEX để hồi phục số lượng tế bào máu. Không khuyến cáo giảm liều DARZALEX. Xem xét chăm sóc hỗ trợ bằng cách truyền máu hoặc các yếu tố tăng trưởng.

Ảnh hưởng đến xét nghiệm Antiglobulin gián tiếp (Xét nghiệm Coombs Gián tiếp)

Daratumumab gắn kết với CD38 mà được tìm thấy ở các nồng độ thấp trên các tế bào hồng cầu (RBCs) và có thể dẫn đến xét nghiệm Coombs gián tiếp dương tính. Xét nghiệm Coombs gián tiếp dương tính qua trung gian daratumumab có thể kéo dài đến 6 tháng sau lần truyền daratumumab cuối cùng. Cần phải lưu ý rằng daratumumab liên kết với RBCs có thể che giấu việc phát hiện ra các kháng thể đối với các kháng nguyên nhỏ trong huyết thanh của bệnh nhân. Việc xác định nhóm máu ABO và Rh của bệnh nhân không bị ảnh hưởng.

Bệnh nhân nên được phân loại và sàng lọc trước khi bắt đầu điều trị daratumumab. Có thể cân nhắc xác định kiểu hình trước khi bắt đầu điều trị daratumumab theo thực hành của địa phương. Việc xác định kiểu gen của tế bào hồng cầu không bị ảnh hưởng bởi daratumumab và có thể được thực hiện bất cứ lúc nào.

Trong trường hợp truyền máu đã được lên kế hoạch, các trung tâm truyền máu nên được thông báo về ảnh hưởng này tới các xét nghiệm antiglobulin gián tiếp (xem phần TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC). Nếu cần phải truyền máu khẩn cấp thì nên truyền loại hồng cầu tương hợp ABO/ RhD mà không dùng xét nghiệm tương hợp ghép chéo phù hợp với thực hành của ngân hàng máu tại địa phương.

Ảnh hưởng đến việc xác định đáp ứng hoàn toàn

Daratumumab là một kháng thể đơn dòng IgG kappa người, có thể được phát hiện trên cả hai phương pháp, xét nghiệm điện di protein huyết thanh (serum protein electrophoresis - SPE) và xét nghiệm cố định miễn dịch (IFE) được sử dụng để theo dõi trên lâm sàng protein-M nội sinh (xem phần TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC). Sự tác động này có thể ảnh hưởng đến việc xác định đáp ứng hoàn toàn và tiến triển của bệnh ở một số bệnh nhân có protein u tủy IgG kappa.

Tá dược

Mỗi lọ 5 mL và 20 mL của DARZALEX chứa 0,4 mmol và 1,6 mmol (lần lượt tương ứng với 9,3 mg và 37,3 mg) natri. Điều này nên được xem xét ở các bệnh nhân đang dùng chế độ kiểm soát natri.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Tránh thai trên phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình sử dụng và cho đến 3 tháng sau khi ngừng sử dụng daratumumab.

Mang thai

Không có dữ liệu trên người hoặc động vật để đánh giá nguy cơ sử dụng daratumumab trong thời kỳ mang thai. Các kháng thể đơn dòng IgG1 được biết là đi qua nhau thai sau quý đầu của thai kỳ. Do đó, không nên dùng daratumumab trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích điều trị đối với người phụ nữ được xem là lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, cần thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Cho con bú

Chưa biết liệu daratumumab có được bài tiết vào sữa người hoặc động vật hay không. IgG của mẹ được bài tiết qua sữa của người mẹ, nhưng không vào vòng tuần hoàn của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ với lượng đáng kể do chúng bị phân hủy trong đường tiêu hóa và không được hấp thu.

Tác dụng của daratumumab đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ chưa được biết. Cần đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị DARZALEX, cân nhắc đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích điều trị cho người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

Hiện chưa có dữ liệu để xác định tác động tiềm tàng của daratumumab đối với khả năng sinh sản ở nam giới hoặc nữ giới (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

DARZALEX không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, một mối đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng daratumumab và điều này nên được lưu ý khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có nghiên cứu về tương tác thuốc nào được thực hiện.

Là một kháng thể đơn dòng IgG1κ, bài tiết qua thận và sự chuyển hóa qua trung gian enzym gan của daratumumab dạng nguyên vẹn, dường như không đại diện cho các con đường thải trừ chủ yếu. Như vậy, những khác biệt trong các enzym chuyển hóa thuốc được cho là không ảnh hưởng đến việc thải trừ daratumumab. Do ái lực cao với một epitope duy nhất trên CD38, không dự kiến daratumumab làm thay đổi các enzym chuyển hóa thuốc.

Đánh giá dược động học lâm sàng của pomalidomide, thalidomide và bortezomib cho thấy không có tương tác thuốc - thuốc có ý nghĩa lâm sàng giữa DARZALEX và các thuốc phối hợp này.

Tác động trên xét nghiệm Antiglobulin gián tiếp (xét nghiệm Coombs gián tiếp)

Daratumumab gắn với CD38 trên RBC và gây tác động vào xét nghiệm khả năng tương thích, bao gồm sàng lọc kháng thể và ghép chéo (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Các phương pháp giảm thiểu ảnh hưởng của daratumumab bao gồm xử lý bằng chất phản ứng RBC với dithiothreitol (DTT) để phá vỡ liên kết daratumumab hoặc các phương pháp khác đã được thẩm định tại địa phương. Vì hệ thống nhóm máu Kell cũng nhạy cảm với việc dùng DTT nên các đơn vị Kell- âm tính nên được cung cấp sau khi loại trừ hoặc xác định các kháng thể đồng loại, sử dụng

RBC đã được xử lý bằng DTT. Ngoài ra, cũng có thể xem xét kiểu hình hoặc kiểu gen (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ảnh hưởng tới xét nghiệm Điện di Protein trong huyết thanh và miễn dịch cố định

Daratumumab có thể được phát hiện trên xét nghiệm điện di protein huyết thanh (SPE) và xét nghiệm miễn dịch cố định (IFE) sử dụng để theo dõi các globulin miễn dịch đơn dòng bệnh lý (protein M). Điều này có thể dẫn đến các kết quả SPE và IFE dương tính giả đối với các bệnh nhân có protein u tủy IgG kappa, ảnh hưởng đến việc đánh giá ban đầu về đáp ứng hoàn toàn bằng các tiêu chuẩn của Nhóm làm việc quốc tế về đa u tủy xương (International Myeloma Working Group - IMWG). Ở những bệnh nhân luôn có đáp ứng một phần rất tốt kéo dài, hãy cân nhắc các phương pháp khác để đánh giá mức độ của đáp ứng.

TƯƠNG KÝ

Không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác trừ những sản phẩm được đề cập trong phần **Các thận trọng đặc biệt về hủy thuốc và xử lý khác.**

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt thông tin an toàn

Dữ liệu an toàn được mô tả dưới đây phản ánh dữ liệu của 820 bệnh nhân đa u tủy phối nhiễm với DARZALEX (16 mg/kg), bao gồm 526 bệnh nhân từ hai thử nghiệm lâm sàng pha III được điều trị bằng DARZALEX kết hợp với lenalidomide (DRd; n = 283; Nghiên cứu MMY3003) hoặc kết hợp với bortezomib (DVd; n = 243; Nghiên cứu MMY3004) và năm thử nghiệm lâm sàng nhãn mở, trong đó bệnh nhân dùng DARZALEX kết hợp với hoặc là pomalidomide (DPd; n = 103) hoặc với lenalidomide (n = 35) hoặc đơn trị liệu (n = 156).

Các phản ứng có hại thường gặp nhất (> 20%) trong từng nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng là phản ứng liên quan đến truyền thuốc, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy, co thắt cơ, sốt, ho, khó thở, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Ngoài ra, khi phối hợp với bortezomib, phù ngoại vi và bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi thường được báo cáo. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng là viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp trên, cúm, sốt, tiêu chảy, rung nhĩ.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Bảng 4 tóm tắt các phản ứng bất lợi xảy ra ở các bệnh nhân dùng DARZALEX.

Các tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000) và rất hiếm gặp (< 1/10.000). Trong mỗi nhóm tần suất, khi phù hợp, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

Bảng 4: Các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân đa u tủy điều trị bằng DARZALEX 16 mg/kg

Hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi	Tần suất	Tỷ lệ (%)	
			Bất kỳ độ nào	Độ 3-4
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Viêm phổi ⁺	Rất thường gặp	16	10
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên ⁺		52	5
	Nhiễm cúm	Thường gặp	5	1*

Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Giảm bạch cầu trung tính	Rất thường gặp	44	37
	Giảm tiểu cầu		37	23
	Thiếu máu		31	16
	Giảm bạch cầu lympho		10	8
Rối loạn hệ thần kinh	Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên	Rất thường gặp	20	2*
	Đau đầu	Rất thường gặp	13	< 1*
Rối loạn ở tim	Rung nhĩ	Thường gặp	3	1
Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ho ⁺	Rất thường gặp	31	< 1*
	Khó thở ⁺		22	3
Rối loạn hệ tiêu hóa	Tiêu chảy	Rất thường gặp	34	4
	Buồn nôn		22	1*
	Nôn		15	1*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Cơ thất cơ	Rất thường gặp	18	< 1*
Rối loạn toàn thân và các tình trạng tại vị trí truyền thuốc	Mệt mỏi	Rất thường gặp	34	5
	Sốt		20	1*
	Phù ngoại biên ⁺		19	1*
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật	Phản ứng liên quan đến truyền thuốc [#]	Rất thường gặp	48	6*

⁺ Chỉ một nhóm các thuật ngữ

* Không có Độ 4

[#] Phản ứng liên quan đến truyền thuốc bao gồm các thuật ngữ được các nghiên cứu viên xác định là có liên quan đến truyền thuốc, xem dưới đây.

Phản ứng liên quan đến truyền thuốc

Trong các thử nghiệm lâm sàng (đơn trị liệu và điều trị phối hợp, N = 820), tỷ lệ các phản ứng liên quan đến truyền thuốc ở tất cả các độ là 46% với lần truyền DARZALEX đầu tiên, 2% với lần truyền thứ hai, và 3% với các lần truyền sau đó. Ít hơn 1% bệnh nhân có phản ứng liên quan đến truyền thuốc ở Độ 3 với các lần truyền thứ hai hoặc tiếp theo.

Trung vị thời gian đến lúc khởi phát phản ứng là 1,4 giờ (khoảng dao động từ 0,02 đến 72,8 giờ). Tần suất tạm ngừng truyền do phản ứng là 42%. Trung vị khoảng thời gian truyền thuốc của lần truyền thứ 1, thứ 2 và các lần tiếp theo tương ứng là 7, 4,3 và 3,5 giờ.

Các phản ứng liên quan đến truyền thuốc mức độ nặng (Độ 3) bao gồm co thắt phế quản, khó thở, phù thanh quản, phù phổi, thiếu oxy mô và tăng huyết áp. Các phản ứng có hại khác liên quan đến truyền (bất kỳ Độ nào, ≥ 5%) là sung huyết mũi, ho, ớn lạnh, kích ứng họng, nôn và buồn nôn.

Nhiễm trùng

Ở các bệnh nhân điều trị DARZALEX phối hợp, nhiễm trùng Độ 3 hoặc 4 được báo cáo với phối hợp có DARZALEX và với các liệu pháp nền (Dvd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Viêm phổi là nhiễm trùng nghiêm trọng (Độ 3 hoặc 4) được báo cáo nhiều nhất trong tất cả các nghiên cứu. Ngừng điều trị được báo cáo ở 2% đến 5% số bệnh nhân. Nhiễm trùng gây tử vong

Ulowe

được báo cáo ở 0,8% đến 2% số bệnh nhân trong các nghiên cứu, chủ yếu là do viêm phổi và nhiễm trùng huyết (sepsis).

Tan huyết

Có nguy cơ tan máu về mặt lý thuyết. Sẽ thực hiện theo dõi liên tục dấu hiệu an toàn này trong các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu an toàn sau khi thuốc lưu hành.

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại

Báo cáo các trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại sau khi cấp phép lưu hành sản phẩm là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của sản phẩm. Các cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ trường hợp nghi ngờ phản ứng có hại nào thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Các triệu chứng và dấu hiệu

Không có kinh nghiệm về quá liều trong các nghiên cứu lâm sàng. Đã dùng liều lên đến 24 mg/kg theo đường tĩnh mạch trong một nghiên cứu lâm sàng.

Điều trị

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu để điều trị quá liều daratumumab. Trong trường hợp dùng thuốc quá liều, cần theo dõi bệnh nhân về bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của các tác dụng bất lợi và phải tiến hành điều trị triệu chứng phù hợp ngay.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược trị liệu: các thuốc chống khối u, các kháng thể đơn dòng, mã ATC: L01XC24.

Cơ chế tác dụng

Daratumumab là một kháng thể đơn dòng IgG1κ của người (mAb) gắn với protein CD38 biểu hiện ở nồng độ cao trên bề mặt các tế bào khối u của đa u tủy, cũng như các loại tế bào và mô khác với các nồng độ khác nhau. Protein CD 38 có nhiều chức năng như là bám dính, phát tín hiệu và hoạt tính enzym qua trung gian thụ thể.

Daratumumab đã cho thấy khả năng ức chế sự phát triển *in vivo* của các tế bào khối u có biểu hiện CD38. Dựa trên các nghiên cứu *in vitro*, daratumumab có thể sử dụng nhiều chức năng phản ứng với kích thích, dẫn đến sự chết tế bào khối u qua trung gian miễn dịch. Các nghiên cứu này cho thấy daratumumab có thể gây ra sự ly giải tế bào khối u thông qua cơ chế độc tế bào phụ thuộc bổ thể, độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể, và thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể ở các khối u ác tính có biểu hiện CD38. Một phân nhóm các tế bào ức chế có nguồn gốc dòng tủy (CD38 + MDSC), các tế bào T điều hòa (CD38 + T_{regs}) và tế bào B (CD38 + B_{regs}) bị giảm bởi sự ly giải tế bào qua trung gian daratumumab. Các tế bào T (CD3+, CD4+, và CD8+) cũng được biết có biểu hiện CD38 tùy thuộc vào giai đoạn phát triển và mức độ hoạt hóa. Đã quan sát thấy sự gia tăng đáng kể số lượng các tế bào T CD4+ và CD8+ và tỷ lệ lympho bào trong máu ngoại biên toàn phần và tủy xương khi điều trị bằng daratumumab. Ngoài ra, trình tự ADN thụ thể tế bào T đã xác nhận rằng dòng tế bào T tăng lên khi điều trị bằng daratumumab, cho thấy các tác dụng điều hòa miễn dịch có thể đóng góp vào đáp ứng lâm sàng.

Daratumumab gây ra sự chết theo chương trình trên *in vitro* sau liên kết chéo qua trung gian Fc. Ngoài ra, daratumumab điều hòa hoạt tính enzym của CD38, ức chế hoạt tính của enzym cyclase và kích thích hoạt động hydrolase. Chưa hiểu rõ tầm quan trọng của những tác dụng *in vitro* này trên lâm sàng và liên quan đến tăng trưởng khối u.

Các tác dụng được lực học

Số lượng tế bào giết tự nhiên (Natural killer -NK) và tế bào T

Các tế bào NK được biết là biểu hiện nồng độ cao CD38 và dễ bị ly giải tế bào qua trung gian daratumumab. Đã quan sát thấy số lượng tuyệt đối và tỷ lệ phần trăm của tổng số tế bào NK (CD16+ CD56+) và các tế bào NK hoạt hóa (CD16+ CD56^{dim}) giảm trong máu toàn phần ngoại vi và tủy xương khi điều trị bằng daratumumab. Tuy nhiên, số lượng tế bào NK trước điều trị không cho thấy có liên quan đến đáp ứng lâm sàng.

Tính sinh miễn dịch

Các bệnh nhân được điều trị bằng daratumumab đơn trị liệu (n = 199) và liệu pháp kết hợp (n = 299) được đánh giá về đáp ứng kháng thể chống lại daratumumab ở nhiều thời điểm trong quá trình điều trị và đến 8 tuần sau khi kết thúc điều trị. Sau khi bắt đầu điều trị daratumumab, không có bệnh nhân nào ở nhóm đơn trị liệu và 2 bệnh nhân điều trị phối hợp (0,7%) có xét nghiệm dương tính với kháng thể kháng daratumumab; 1 bệnh nhân điều trị phối hợp đã phát triển kháng thể trung hòa thoáng qua chống lại daratumumab.

Tuy nhiên, phương pháp định lượng được áp dụng có những hạn chế trong việc phát hiện các kháng thể kháng daratumumab khi có daratumumab ở nồng độ cao. Do đó, tần suất xuất hiện kháng thể có thể không được xác định chắc chắn.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

Đơn trị liệu

Có hai nghiên cứu nhân mở chứng minh hiệu quả và an toàn trên lâm sàng của DARZALEX đơn trị liệu để điều trị bệnh nhân người lớn bị đa u tủy tái phát và kháng trị, những người trước đó được điều trị bằng phác đồ có một chất ức chế proteasome và một thuốc điều hòa miễn dịch và những người đã có tiến triển bệnh rõ ràng trong liệu trình điều trị cuối.

Trong nghiên cứu MMY2002, 106 bệnh nhân bị đa u tủy tái phát và kháng trị đã dùng DARZALEX 16 mg/kg cho đến khi bệnh tiến triển. Trung vị tuổi của bệnh nhân là 63,5 tuổi (khoảng dao động 31 đến 84 tuổi), 11% bệnh nhân \geq 75 tuổi, 49% là nam giới và 79% là người da trắng. Các bệnh nhân đã dùng trung vị 5 phác đồ trị liệu trước đó. Tám mươi phần trăm bệnh nhân đã được ghép tế bào gốc tự thân (ASCT) trước đó. Các trị liệu trước đó bao gồm bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) và carfilzomib (50%). Tại thời điểm ban đầu, 97% bệnh nhân đã kháng lại phác đồ điều trị cuối cùng, 95% kháng với cả hai thuốc, một chất ức chế proteasome (PI) và thuốc điều hòa miễn dịch (IMiD), 77% kháng với các thuốc alkyl hóa, 63% kháng với pomalidomide và 48% bệnh nhân kháng với carfilzomib.

Kết quả về hiệu quả của phân tích tạm thời theo kế hoạch dựa trên đánh giá của Ủy ban Đánh giá độc lập (Independent Review Committee -IRC) được trình bày trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5: IRC đánh giá các kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu MMY2002

Các tiêu chí hiệu quả	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Tỷ lệ đáp ứng chung ¹ (Overall response rate -ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Đáp ứng hoàn toàn rõ ràng (Stringent complete response - sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Đáp ứng hoàn toàn (Complete response -CR) [n]	0
Đáp ứng một phần rất tốt (Very good partial response - VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Đáp ứng một phần (Partial response -PR) [n (%)]	18 (17,0)
Tỷ lệ có lợi ích lâm sàng (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Trung vị khoảng thời gian đạt đáp ứng [tháng (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng [tháng (khoảng dao động)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Tiêu chí hiệu quả chính (tiêu chí của International Myeloma Working Group);
CI = confidence interval = khoảng tin cậy; NE = not estimable= không ước lượng được;
MR = minimal response= đáp ứng tối thiểu.

Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR) trong MMY2002 tương tự nhau bất kể loại liệu pháp chống u tủy được điều trị trước đó.

Trong một báo cáo cập nhật thời gian sống còn với trung vị thời gian theo dõi là 14,7 tháng, trung vị thời gian sống còn toàn bộ (Overall Survival - OS) là 17,5 tháng (95% CI: 13,7, không ước lượng được).

Trong nghiên cứu GEN501, 42 bệnh nhân đa u tủy tái phát và kháng trị được dùng DARZALEX 16 mg/kg cho đến khi tiến triển bệnh. Trung vị tuổi của bệnh nhân là 64 tuổi (khoảng dao động từ 44 đến 76 tuổi), 64% là nam giới và 76% là người da trắng. Bệnh nhân trong nghiên cứu đã nhận được trung vị 4 phác đồ điều trị trước đó. Bảy mươi bốn phần trăm bệnh nhân đã được ASCT trước đó. Các liệu pháp trước đó bao gồm bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) và carfilzomib (19%). Ở thời điểm ban đầu, 76% bệnh nhân kháng với phác đồ điều trị cuối cùng, 64% kháng cả PI và IMiD, 60% kháng với các tác nhân alkyl hóa, 36% kháng với pomalidomide và 17% kháng với carfilzomib.

Phân tích tạm thời theo kế hoạch cho thấy điều trị bằng daratumumab ở liều 16 mg/kg dẫn đến ORR 36% với 5% CR và 5% VGPR. Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng là 1 tháng (khoảng dao động: 0,5 đến 3,2). Trung vị khoảng thời gian đạt đáp ứng không tính được (95% CI: 5,6 tháng, không ước lượng được).

Tại thời điểm cập nhật về thời gian sống còn với trung vị thời gian theo dõi là 15,2 tháng, trung vị của OS không tính được (95% CI: 19,9 tháng, không ước lượng được), 74% đối tượng còn sống.

Điều trị kết hợp với lenalidomide

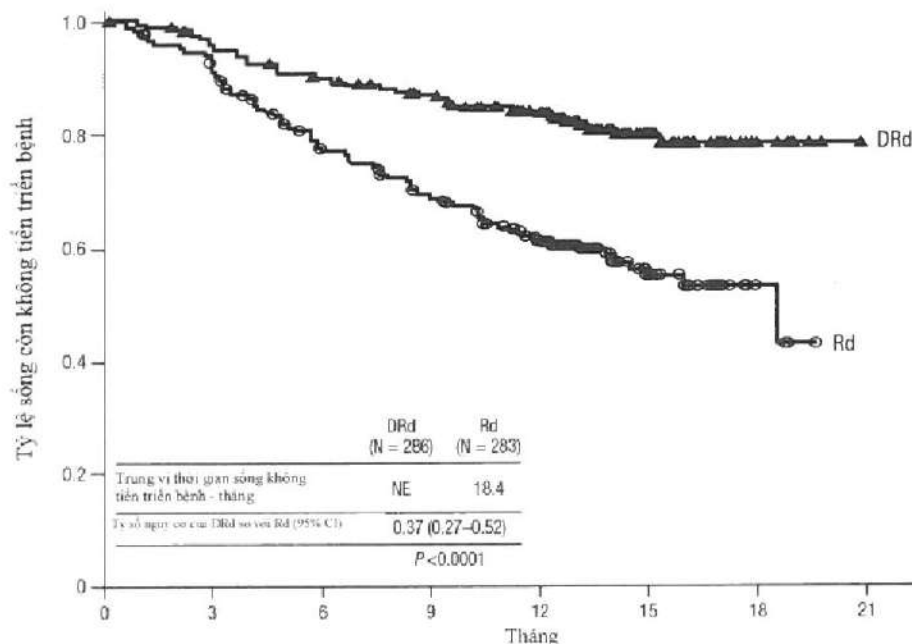
Nghiên cứu MMY3003, một thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, nhân mở, có đối chứng với thuốc có hoạt tính, so sánh điều trị DARZALEX 16 mg/kg kết hợp với lenalidomide và dexamethasone liều

thấp (DRd) với điều trị bằng lenalidomide và dexamethasone liều thấp (Rd) trên các bệnh nhân đa u tủy tái phát hoặc kháng trị mà họ đã được điều trị ít nhất một phác đồ trước đó. Lenalidomide (25 mg uống một lần mỗi ngày vào các Ngày 1-21 của chu kỳ lặp lại 28-ngày [4-tuần]) được dùng cùng với dexamethasone liều thấp 40 mg/tuần (hoặc giảm liều 20 mg/tuần đối với bệnh nhân > 75 tuổi hoặc chỉ số khối cơ thể [BMI] <18,5). Vào các ngày truyền DARZALEX, đã dùng dexamethasone liều 20 mg trước khi truyền, và phần liều còn lại được dùng vào ngày sau khi truyền. Điều trị được tiếp tục ở cả hai nhánh cho đến khi tiến triển bệnh hoặc khi có độc tính không chấp nhận được.

Tổng số có 569 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên; 286 vào nhóm DRd và 283 vào nhóm Rd. Các đặc điểm nhân khẩu học và bệnh lý của bệnh nhân lúc ban đầu tương tự giữa nhóm dùng DARZALEX và nhóm đối chứng. Trung vị tuổi bệnh nhân là 65 tuổi (dao động từ 34 đến 89 tuổi) và 11% là ≥ 75 tuổi. Đa số bệnh nhân (86%) đã được điều trị bằng PI (proteasome inhibitor) trước đó, 55% bệnh nhân đã được dùng IMiD trước đó, bao gồm 18% bệnh nhân đã được điều trị lenalidomide trước đó; và 44% bệnh nhân đã được dùng cả PI và IMiD trước đó. Vào thời điểm ban đầu, 27% bệnh nhân kháng với trị liệu cuối cùng. Mười tám phần trăm (18%) bệnh nhân chỉ kháng với PI, và 21% là kháng với bortezomib. Các bệnh nhân kháng với điều trị lenalidomide bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Nghiên cứu MMY3003 đã chứng minh sự cải thiện về Thời gian sống không tiến triển bệnh (Progression Free Survival -PFS) ở nhóm DRd so với nhóm Rd; trung vị PFS không tính được ở nhóm DRd và là 18,4 tháng ở nhóm Rd (tỷ số nguy cơ [hazard ratio -HR] = 0,37; 95% CI: 0,27; 0,52; p <0,0001), chỉ ra rằng đã giảm 63% nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong ở bệnh nhân điều trị bằng DRd (xem Hình 1).

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier của PFS trong nghiên cứu MMY3003



Handwritten signature

Số lượng nguy cơ		0	3	6	9	12	15	18	21
Rd	283	249	206	179	139	36	5	0	
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0	

Các kết quả bổ sung về hiệu quả từ nghiên cứu MMY3003 được trình bày trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6: Các kết quả bổ sung về hiệu quả từ nghiên cứu MMY3003

Số bệnh nhân đánh giá được về đáp ứng	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Đáp ứng chung (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Giá trị p ^a	< 0,0001	
Đáp ứng hoàn toàn rõ ràng (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Đáp ứng một phần rất tốt (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Đáp ứng một phần (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng [tháng (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Trung vị khoảng thời gian đạt đáp ứng [tháng (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Tỷ lệ MRD âm tính (95% CI) ^b (%)	29,0 (23,8; 34,7)	7,8 (4,9; 11,5)
Tỷ suất chênh OR với 95% CI ^c	4,85 (2,93; 8,03)	
Giá trị P ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lenalidomide-dexamethasone; Rd = lenalidomide-dexamethasone; MRD = minimal residual disease = bệnh tồn dư tối thiểu; CI = confidence interval = khoảng tin cậy; NE = not estimable= không ước lượng được.

^a giá trị p từ kiểm định Chi-bình phương Cochran Mantel-Haenszel.

^b Dựa trên quần thể Dự định điều trị (Intent-to-treat-ITT) và ngưỡng 10⁻⁴

^c Sử dụng ước lượng Chi-bình phương với tỷ suất chênh. Một tỷ suất chênh OR > 1 cho thấy lợi thế của nhóm DRd.

^d giá trị p-từ kiểm định tỷ lệ xác suất Chi-bình phương.

Trung vị OS không đạt được ở cả hai nhóm điều trị. Với trung vị thời gian theo dõi chung là 13,5 tháng, tỷ số nguy cơ đối với OS là 0,64 (CI 95%: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

Điều trị phối hợp với bortezomib

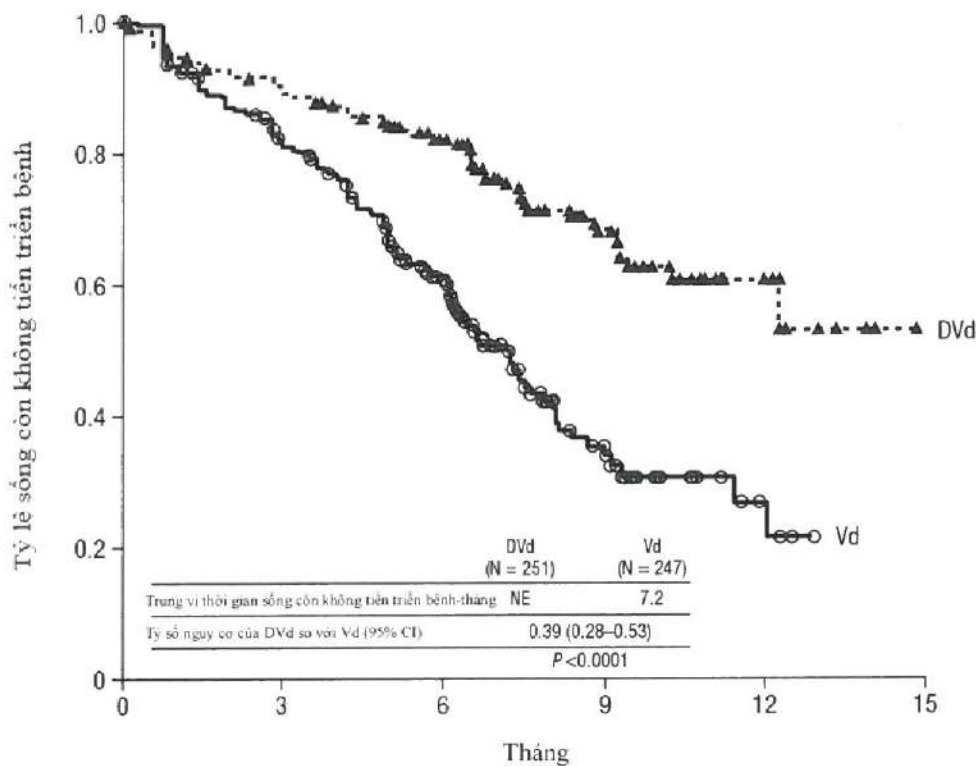
Nghiên cứu MMY3004, một thử nghiệm pha III, ngẫu nhiên, nhãn mờ, có đối chứng với thuốc có hoạt tính, so sánh điều trị với DARZALEX 16 mg/kg kết hợp bortezomib và dexamethasone (DVd) với điều trị bằng bortezomib và dexamethasone (Vd) ở các bệnh nhân bị đa u tủy tái phát hoặc kháng trị mà đã được điều trị ít nhất một phác đồ trước đó. Bortezomib được dùng bằng đường tiêm dưới da hoặc truyền tĩnh mạch với liều 1,3 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể 2 lần mỗi tuần trong hai tuần (các Ngày 1, 4, 8 và 11) trong các chu kỳ điều trị lặp lại 21 ngày (3 tuần), trong tổng cộng 8 chu kỳ. Dexamethasone được dùng đường uống với liều 20 mg vào các Ngày 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 và 12 của mỗi chu kỳ trong 8 chu kỳ dùng bortezomib (80 mg/tuần trong hai tuần trong số ba tuần của chu kỳ bortezomib) hoặc liều giảm 20 mg/tuần cho bệnh nhân > 75 tuổi, BMI < 18,5, đái tháo đường kiểm soát kém hoặc không dùng nạp steroid trước đó. Vào những ngày truyền DARZALEX, uống dexamethasone 20 mg trước khi truyền. Tiếp tục điều trị bằng DARZALEX đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không chấp nhận được.

Tổng số có 498 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên; 251 vào nhóm DVd và 247 vào nhóm Vd. Các đặc điểm nhân khẩu học và bệnh lý ban đầu là tương tự giữa nhóm DARZALEX và nhóm đối chứng. Trung vị tuổi của bệnh nhân là 64 (từ 30 đến 88 tuổi) và 12% ≥ 75 tuổi. Sáu mươi chín phần

trăm (69%) bệnh nhân đã được dùng PI trước đó (66% đã dùng bortezomib) và 76% bệnh nhân dùng IMiD (42% được dùng lenalidomide). Ở thời điểm khởi đầu, 32% bệnh nhân kháng với phác đồ trị liệu cuối cùng. Ba mươi ba phần trăm (33%) bệnh nhân chỉ kháng với một IMiD, và 28% kháng với lenalidomide. Bệnh nhân kháng với bortezomib đã được loại trừ khỏi nghiên cứu.

Nghiên cứu MMY3004 đã chứng minh có sự cải thiện về PFS ở nhóm DVd so với nhóm Vd; trung vị PFS chưa đạt được ở nhóm DVd và là 7,2 tháng ở nhóm Vd (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53], giá trị p <0,0001), cho thấy giảm 61% nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong đối với bệnh nhân điều trị bằng DVd so với Vd. (Xem hình 2).

Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier của PFS trong nghiên cứu MMY3004



Số lượng nguy cơ

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Các kết quả về hiệu quả bổ sung từ nghiên cứu MMY3004 được trình bày trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7: Các kết quả bổ sung về hiệu quả từ nghiên cứu MMY3004

Số bệnh nhân đánh giá được về đáp ứng	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Đáp ứng chung (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Giá trị P ^a	< 0,0001	
Đáp ứng hoàn toàn rõ ràng (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Đáp ứng một phần rất tốt (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)

Handwritten signature

Đáp ứng một phần (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng [tháng (khoảng)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Trung vị khoảng thời gian đạt đáp ứng [tháng (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Tỷ lệ MRD âm tính (95% CI) ^b Tỷ suất chênh OR với 95% CI ^c Giá trị p ^d	13,5% (9,6%; 18,4%) 5,37 (2,33; 12,37) 0,000006	2,8% (1,1%; 5,8%)

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethasone; Vd = bortezomib-dexamethasone;

MRD = minimal residual disease = tồn dư tối thiểu của bệnh; CI = confidence interval = khoảng tin cậy; NE = not estimable= không ước lượng được.

^a giá trị p từ kiểm định Chi-bình phương Cochran Mantel-Haenszel.

^b Dựa trên quần thể Dự định điều trị (Intent-to-treat-ITT) và ngưỡng 10⁻⁴

^c Sử dụng ước lượng Chi-bình phương với tỷ suất chênh. Một tỷ suất chênh OR > 1 cho thấy lợi thế của nhóm DVd.

^d giá trị p-từ kiểm định tỷ lệ xác suất Chi-bình phương.

Trung vị OS chưa đạt được cho cả hai nhóm điều trị. Với trung vị thời gian theo dõi 7,4 tháng (95% CI: 0,0; 14,9), tỷ số nguy cơ đối với OS là 0,77 (CI 95%: 0,47; 1,26; p = 0,2975).

Điện sinh lý tim

Daratumumab là một protein lớn ít có khả năng tương tác kênh ion trực tiếp. Tác dụng của daratumumab trên khoảng QTc đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhãn mở trên 83 bệnh nhân (nghiên cứu GEN501) bị đa u tủy tái phát và kháng trị sau truyền daratumumab (4 đến 24 mg/kg). Phân tích hỗn hợp tuyến tính PK-PD cho thấy không có sự gia tăng lớn trong khoảng QTcF trung bình (nghĩa là lớn hơn 20 ms) ở nồng độ C_{max} của daratumumab.

Dân số bệnh nhân trẻ em

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đã miễn nghĩa vụ phải nộp các kết quả nghiên cứu của DARZALEX trên tất cả các phân nhóm trẻ em bị đa u tủy (xem phần LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG để biết thông tin về sử dụng thuốc trên trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học (PK) của daratumumab sau khi đơn trị liệu daratumumab đường tĩnh mạch đã được đánh giá ở những bệnh nhân đa u tủy tái phát và kháng trị ở liều từ 0,1 mg/kg đến 24 mg/kg. Một mô hình dược động học quần thể của daratumumab cũng được xây dựng để mô tả các đặc tính PK của daratumumab và để đánh giá ảnh hưởng của các biến số liên quan đến phân bố của daratumumab ở bệnh nhân đa u tủy. Phân tích dược động học quần thể bao gồm 223 bệnh nhân đơn trị liệu DARZALEX trong hai thử nghiệm lâm sàng (150 đối tượng dùng 16 mg/kg).

Trong nhóm dùng từ 1 đến 24 mg/kg, tỷ lệ tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) sau khi dùng liều đầu tiên xấp xỉ tỷ lệ tăng liều dùng và thể tích phân bố phù hợp với sự phân bố ban đầu vào ngăn huyết tương. Sau khi truyền tại tuần cuối, C_{max} tăng nhanh hơn so với tỷ lệ theo liều, phù hợp với sự phân bố thuốc qua trung gian đích. Tỷ lệ tăng AUC lớn hơn tỉ lệ tăng liều và độ thanh thải (CL) giảm khi liều tăng. Những quan sát này gợi ý rằng CD38 có thể trở nên bão hòa ở các mức liều

David

cao hơn, và sau đó ảnh hưởng của thanh thải từ liên kết đích là tối thiểu và sự thanh thải daratumumab xấp xỉ thanh thải tuyến tính của IgG1 nội sinh. Thanh thải thuốc cũng giảm khi dùng đa liều, có thể liên quan đến giảm số lượng và kích thước khối u.

Thời gian bán thải cuối tăng lên khi tăng liều và khi dùng đa liều. Thời gian bán thải trung bình (độ lệch chuẩn [SD]) ước tính của daratumumab sau liều 16 mg/kg đầu tiên là 9 (4,3) ngày. Thời gian bán thải ước tính của daratumumab sau liều 16 mg/kg cuối cùng tăng lên, nhưng không có đủ dữ liệu để ước tính một cách tin cậy. Dựa trên phân tích PK quần thể, thời gian bán thải trung bình (SD) liên quan đến thải trừ tuyến tính không đặc hiệu là khoảng 18 (9) ngày; đây là thời gian bán thải cuối cùng mà có thể được mong đợi khi đã bão hòa hoàn toàn thanh thải qua trung gian đích và chế độ đa liều của daratumumab.

Ở cuối giai đoạn dùng liều hàng tuần theo chế độ liều đơn trị liệu được khuyến cáo và liều 16 mg/kg, giá trị C_{max} trong huyết thanh trung bình (SD) là 915 (410,3) microgam/mL, cao hơn khoảng 2,9 lần so với lần truyền đầu tiên. Nồng độ huyết thanh trước khi truyền (đáy) trung bình (SD) vào cuối chế độ liều dùng hàng tuần là 573 (331,5) microgam/mL.

Dựa trên phân tích PK quần thể đối với đơn trị liệu daratumumab, trạng thái ổn định của daratumumab đạt được sau khoảng 5 tháng vào mỗi giai đoạn đưa liều mỗi 4 tuần (đến liều truyền thứ 21) và tỷ số trung bình (SD) của C_{max} ở trạng thái ổn định trên C_{max} sau lần đưa liều đầu tiên là 1,6 (0,5). Thể tích phân bố ở ngăn trung tâm trung bình (SD) là 56,98 (18,07) mL/kg.

Phân tích PK quần thể bổ sung đã được thực hiện ở những bệnh nhân đa u tủy có dùng daratumumab trong nhiều phác đồ kết hợp khác nhau từ bốn thử nghiệm lâm sàng (694 bệnh nhân, trong đó 684 dùng daratumumab ở liều 16 mg/kg). Dữ liệu nồng độ - thời gian của daratumumab tương tự nhau sau liệu pháp đơn trị liệu và điều trị phối hợp. Thời gian bán thải cuối cùng ước tính trung bình (SD) liên quan đến thanh thải tuyến tính trong liệu pháp phối hợp là khoảng 23 (12) ngày.

Dựa trên phân tích PK quần thể, đã xác định trọng lượng là một yếu tố có ý nghĩa thống kê của thanh thải daratumumab. Do đó, việc sử dụng theo trọng lượng cơ thể là một chiến lược đưa liều phù hợp cho bệnh nhân đa u tủy.

Các quần thể dân số đặc biệt

Tuổi và giới tính

Dựa trên phân tích PK quần thể ở bệnh nhân dùng đơn trị liệu daratumumab, tuổi (khoảng dao động từ 31 đến 84 tuổi) không có ảnh hưởng quan trọng về lâm sàng trên PK của daratumumab, và phơi nhiễm với daratumumab tương tự nhau giữa các bệnh nhân trẻ hơn (< 65 tuổi, n = 127) và các bệnh nhân cao tuổi hơn (tuổi ≥ 65, n = 96; tuổi ≥ 75, n = 18; tuổi ≥ 85, n = 0). Tương tự với đơn trị liệu, không quan sát thấy ảnh hưởng quan trọng về mặt lâm sàng của tuổi đối với phơi nhiễm daratumumab trong phân tích PK quần thể ở các bệnh nhân được điều trị phối hợp. Sự khác biệt về phơi nhiễm nằm trong khoảng 6% giữa các bệnh nhân trẻ hơn (tuổi < 65, n = 352; hoặc tuổi < 75, n = 630) với các bệnh nhân cao tuổi hơn (tuổi ≥ 65, n = 342; hoặc tuổi ≥ 75, n = 64).

Giới tính không ảnh hưởng đến phơi nhiễm của daratumumab với mức độ có ý nghĩa lâm sàng trong cả hai phân tích PK quần thể.

Handwritten signature

Suy thận

Không thực hiện nghiên cứu chính thức về daratumumab ở bệnh nhân suy thận. Phân tích PK quần thể được thực hiện dựa trên dữ liệu chức năng thận đã có ở bệnh nhân dùng đơn trị liệu daratumumab, bao gồm 71 bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin [CRCL] ≥ 90 mL/phút), 78 bệnh nhân suy thận nhẹ (CRCL <90 và ≥ 60 mL/phút), 68 bệnh nhân suy thận trung bình (CRCL <60 và ≥ 30 mL/phút) và 6 bệnh nhân suy thận nặng hoặc có bệnh thận giai đoạn cuối (CRCL <30 mL/phút). Không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về mức độ phơi nhiễm daratumumab giữa những bệnh nhân suy thận và những người có chức năng thận bình thường. Các phân tích PK quần thể bổ sung ở bệnh nhân điều trị kết hợp cũng cho thấy không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về mức độ phơi nhiễm daratumumab giữa bệnh nhân suy thận (nhẹ, n = 264; trung bình, n = 166; nặng, n = 12) và những người có chức năng thận bình thường (n = 251).

Suy gan

Không tiến hành nghiên cứu chính thức về daratumumab ở những bệnh nhân bị suy gan. Sự thay đổi chức năng gan dường như không có bất kỳ tác dụng nào trên sự thải trừ của daratumumab do các phân tử IgG1 như daratumumab không được chuyển hóa qua các con đường chuyển hóa ở gan. Phân tích PK quần thể của bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng daratumumab bao gồm 189 bệnh nhân có chức năng gan bình thường (bilirubin toàn phần [TB] và aspartate aminotransferase [AST] \leq giới hạn trên bình thường [ULN]) và 34 bệnh nhân suy gan nhẹ (TB 1,0 x đến 1,5 x ULN hoặc AST $>$ ULN). Không quan sát thấy có sự khác biệt quan trọng về lâm sàng về mức độ phơi nhiễm daratumumab giữa những bệnh nhân suy gan nhẹ và những người có chức năng gan bình thường. Phân tích PK quần thể bổ sung ở bệnh nhân đa u tủy dùng daratumumab trong các liệu pháp phối hợp khác nhau bao gồm 598 bệnh nhân có chức năng gan bình thường, 83 bệnh nhân suy gan nhẹ và 5 bệnh nhân có suy giảm chức năng gan mức độ trung bình (TB $>$ 1,5 x đến 3,0 x ULN) hoặc nặng (TB $>$ 3,0 x ULN). Không có sự khác biệt quan trọng về mặt lâm sàng về mức độ phơi nhiễm daratumumab giữa những bệnh nhân bị suy gan và những người có chức năng gan bình thường.

Chủng tộc

Dựa trên phân tích PK quần thể khi dùng đơn trị liệu daratumumab, mức độ phơi nhiễm daratumumab tương tự nhau giữa các đối tượng da trắng (n = 197) và không phải da trắng (n = 26). Trong phân tích PK quần thể bổ sung ở bệnh nhân đa u tủy dùng daratumumab với các liệu pháp phối hợp khác nhau, mức độ phơi nhiễm daratumumab cũng tương tự giữa các bệnh nhân da trắng (n = 558) và không phải da trắng (n = 136).

THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu về độc tính thu được từ các nghiên cứu của daratumumab trên tinh tinh và với một kháng thể kháng CD38 đại diện ở khỉ cynomolgus. Không tiến hành thử nghiệm độc tính mạn tính.

Tính sinh ung thư và gây đột biến

Không thực hiện nghiên cứu trên động vật để xác định khả năng gây ung thư của daratumumab.

Độc tính trên hệ sinh sản

Wouter

Không thực hiện nghiên cứu trên động vật để đánh giá tác động tiềm tàng của daratumumab đối với sự sinh sản hoặc phát triển.

Khả năng sinh sản

Không thực hiện nghiên cứu trên động vật để xác định tác động tiềm tàng đối với khả năng sinh sản của nam giới hoặc phụ nữ.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Thuốc được đóng trong lọ thủy tinh loại 1 với nút cao su đàn hồi bọc nhôm và nắp “flip-off”. Hộp 1 lọ 5 mL chứa 100 mg mg daratumumab hoặc lọ 20 mL chứa 400 mg daratumumab.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản lọ thuốc trong hộp carton để tránh ánh sáng.

Bảo quản lọ thuốc chưa mở nắp ở 2°C - 8°C. Không để đông đá. Không lắc lọ thuốc.

Xem HẠN DÙNG để biết các điều kiện bảo quản sau khi pha loãng sản phẩm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

HẠN DÙNG

Lọ chưa mở nắp

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi pha loãng

Trên quan điểm vi sinh học, trừ khi phương pháp mở nắp/pha loãng phòng ngừa được nguy cơ lây nhiễm vi sinh, nên sử dụng sản phẩm ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, người sử dụng chịu trách nhiệm về thời gian và điều kiện bảo quản và không để quá 24 giờ trong điều kiện được làm lạnh (2°C - 8°C), tránh ánh sáng, tiếp theo là 15 giờ (bao gồm thời gian truyền) ở nhiệt độ phòng (15°C - 25°C) và ánh sáng trong phòng.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Cilag AG (địa chỉ: Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Thụy Sĩ).

Công ty đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/ Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPĐD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 28 38214828

E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Tài liệu tham khảo: EU SPC 28/4 2017

Phiên bản: PI_Darzalex_20mg_mL_Cilag AG_EU SPC28 Apr 2017_v1

Ngày sửa đổi: 22/03/2019

©J-C YYYY

XXXXXX

Janssen 

Handwritten signature



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh

