

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “23” шілде
№ N016190; N016189 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Дарзалекс**

▼ Осы дәрілік зат қосымша бақылау объектісі болып табылады. Осы шара қауіпсіздігі жөніндегі ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Дәрігерлерден препараттың пайда болған кез келген жағымсыз реакциялары жөнінде мәлімдеп отыруды өтінеміз.

Саудалық атауы
Дарзалекс

Халықаралық патенттелмеген атауы
Даратумумаб

Дәрілік түрі
Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат, 100 мг/5 мл және 400 мг/20 мл

Құрамы
1 құты препараттың құрамында
белсенді зат –100 мг немесе 400 мг даратумумаб,
қосымша заттар: мұзды сірке қышқылы, натрий ацетат тригидраты,
натрий хлориді, маннитол, полисорбат 20, инъекцияға арналған су.

Сипаттамасы
Мөлдір немесе бозанданатын, түссіз немесе түссіз дерлік сұйықтық, онда ақуыздың бірлі-жарым бөлшектері болуы мүмкін.

Фармакотерапиялық тобы
Антинеопластикалық және иммуномодуляциялау препараттары.
Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық
препараттар. Моноклональді антиденелер. Даратумумаб.
АТХ коды L01XC24

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Даратумумабтың фармакокинетикасы 0.1-ден 24 мг/кг дейінгі дозаларда қолданған монотерапияда қайталанатын және рефрактерлі көптеген миеломасы бар пациенттерде оны вена ішіне енгізгеннен кейін зерттелді. Көптеген миеломасы бар пациенттерде даратумумабтың популяциялық фармакокинетикасының моделі осы препараттың фармакокинетикасының мәндерін сипаттау үшін, сондай-ақ даратумумабтың таралуына ковариаттың ықпалына баға беру үшін жасалды. Популяциялық фармакокинетикалық талдауға клиникалық екі зерттеуде даратумумабты монотерапия түрінде қабылдаған 223 пациент қамтылды (150 пациент препаратты 16 мг/кг дозада қабылдады).

1-24 мг/кг қабылдаған топтарда алғашқы дозадан кейін плазмадағы ең жоғары концентрация (C_{max}) шамамен дозаға пропорционалды түрде жоғарылады, таралу көлемі плазмадағы алғашқы таралуына сәйкес келді. Апта сайынғы соңғы енгізуден кейін C_{max} көрсеткіші препараттың нысаны арқылы таралуына сәйкес, пропорционалды дозалар тәсіліндегіден гөрі көбірек артты.

«Концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның (AUC) артуы дозаға тікелей пропорционалдылығынан басым түсті, бұдан басқа, дозаның артуы шамасына қарай клиренсінің төмендегені байқалды. Бұл деректер өте жоғары дозаларда CD38-дің ықтимал қанығуын айғақтайды, содан кейін клиренсінің нысаны арқылы ықпалының барынша төмендеуіне әкеледі, және даратумумабтың клиренсі эндогендік IgG1 тән болатын дозаға байланысты клиренсіне жуықтайды. Көп реттік енгізуден кейін клиренсінің төмендегені байқалды, бұл ісік жүктемесінің азаюымен жүзеге асуы мүмкін.

Дозаның артуымен және препаратты көп реттік енгізгенде терминальді жартылай шығарылу кезеңі жоғарылайды. 16 мг/кг дозада алғашқы инфузиядан кейін даратумумабтың есептік терминальді жартылай шығарылу кезеңінің орташа мәні (стандартты ауытқуы) 9 (4.3) күнге тең болды. Соңғы 16 мг / кг енгізуден кейін даратумумабтың есептік ақырғы жартылай шығарылу кезеңі артты, бірақ бұл осы деректерге сенімді түрде баға беру үшін жеткіліксіз. Популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде дозаға байланысты спецификалық емес элиминация үшін жартылай шығарылуының орташа мәні (стандартты ауытқуы) шамамен 18 (9) күнге тең болды; жартылай шығарылуының осы терминальді кезеңін клиренсі нысана арқылы толық қаныққан жағдайда және даратумумабты көп реттік енгізгенде күтуге болады.

Ұсынылған сызба және 16 мг/кг доза пайдаланылған апта сайынғы инфузия кезеңінің соңында сарысудағы C_{max} орташа мәні (стандартты ауытқуы) 915 (410.3) мкг/мл болды, бұл алғашқы инфузиядан кейінгіге қарағанда, шамамен 2.9 есе жоғары. Апта сайынғы инфузия кезеңінің соңында препараттың кезекті дозасын (ең төмен мәндегі) енгізер алдында

плазмадағы концентрациясының орташа мәні (стандартты ауытқуы) 573 (331.5) мкг/мл-ге тең болды.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде, даратумумаб тепе-тең жағдайға әрбір 4 апта сайын инфузияға (21-ші инфузияға) көшу аясында шамамен 5 айдан кейін жетеді, тепе-тең жағдайдағы C_{max} және алғашқы дозадан кейінгі C_{max} мәндерінің орташа арақатынасы (стандартты ауытқуы) 1.6 (0.5) тең болды. Орталық таралу көлемінің орташа мәні (стандартты ауытқуы) 56.98 (18.07) мл/кг тең болды.

Біріктірілген әртүрлі ем кезінде даратумумабты қабылдаған, көптеген миеломасы бар пациенттерге қосымша популяциялық фармакокинетикалық талдау жүргізілді. Даратумумабтың концентрация-уақыт бейіні монотерапиядан және біріктірілген емнен кейін ұқсас болды. Біріктірілген емде дозаға тәуелді клиренсімен байланысты есептік орташа жартылай шығарылу кезеңі (SD) шамамен 23 (12) күнді құрады.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде, дене салмағы даратумумаб клиренсінің статистикалық тұрғыдан маңызды ковариаты ретінде сәйкестендірілді. Сондықтан дене салмағы бойынша дозаны таңдау көптеген миеломасы бар пациенттерде дозаны есептеу үшін қолайлы стратегия болып табылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Жасы және жынысы

Даратумумабпен монотерапия қабылдап жүрген пациенттердегі популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде, жастың (ауқымы: 31-84 жас) даратумумабтың фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан маңызды әсері жоқ; даратумумабтың концентрациясы жасырақ (жасы <65 жас, n=127), үлкенірек (жасы ≥ 65 жас, n = 96; жасы ≥ 75 жас, n= 18; жасы ≥ 85 жас, n = 0) пациенттерде ұқсас болды. Біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде, монотерапия кезіндегідей, даратумумабтың әсеріне жастың клиникалық тұрғыдан маңызды ықпалы байқалған жоқ. Экспозициясындағы айырмашылық жасырақ (жасы <65 жас, n = 352 немесе жасы <75 жас, n = 630) және үлкенірек (жасы ≥ 65 жас, n = 342 немесе жасы ≥ 75 жас, n = 64) пациенттер арасында 6%-дан азды құрады.

Клиникалық маңызы көзқарас тұрғысынан, пациенттің жынысы екі популяциялық фармакокинетикалық талдауда да даратумумаб әсеріне ықпалын тигізген жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде даратумумабқа зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек функциясы қалыпты (креатинин клиренсі ≥ 90 мл/мин) 71 пациентті, бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар (креатинин клиренсі <90 және ≥ 60 мл/мин) 78 пациентті, бүйрек функциясының орташа дәрежедегі бұзылуы бар (креатинин клиренсі <60 және ≥ 30 мл/мин) 68 және бүйрек функциясының ауыр дәрежедегі бұзылуы бар (креатинин клиренсі <30 мл/мин) 6 пациентті қоса, даратумумабты монотерапия түрінде қабылдап жүрген пациенттерде

бүйректің функциональді жағдайы бойынша қолда бар деректер негізінде популяциялық фармакокинетикалық талдау жасалды. Бүйрек функциясы бұзылған және функциясы қалыпты пациенттер арасында даратумумабтың концентрацияларында клиникалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ.

Біріктірілген емдеу әдісін қабылдаған пациенттерге жүргізілген қосымша фармакокинетикалық талдау сондай-ақ бүйрек функциясы бұзылған (жеңіл, n = 264, орташа, n = 166, ауыр, n = 12) пациенттерде және бүйрек функциясы қалыпты адамдарда (n = 251) даратумумабтың әсер етуіне қатысты клиникалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтарды көрсеткен жоқ.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде даратумумабқа зерттеулер жүргізілген жоқ. Даратумумабтың шығарылуына бауыр функциясындағы өзгерістердің қандай да болсын ықпалын тигізуі екіталай, өйткені даратумумаб сияқты, IgG1 молекулалары бауыр жолдары арқылы метаболизденбейді. Даратумумабты монотерапия түрінде қабылдаған пациенттерге, соның ішінде бауыр функциясы қалыпты (жалпы билирубин және аспаратаминотрансфераза (АСТ) \leq жоғары қалып шегі (ЖҚШ)) 189 пациент және бауыр функциясының орташа жеткіліксіздігі бар (жалпы билирубин $1.0 \times 1.5 \times$ ЖҚШ немесе АСТ $>$ ЖҚШ) 34 пациентке популяциялық фармакокинетикалық талдау жүргізілді. Бауыр функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы және бауыр функциясы қалыпты пациенттер арасында даратумумабтың концентрациялары арасында клиникалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалған жоқ. Біріктірілген әртүрлі ем кезінде даратумумаб қабылдаған, көптеген миеломасы бар пациенттерде жүргізілген қосымша популяциялық фармакокинетикалық талдауға бауыр функциясы қалыпты 598 пациент, бауыр функциясы жеңіл дәрежеде бұзылған 83 пациент және орташа (ОБ $>$ $1.5 \times 3.0 \times$ ULN) немесе ауыр (ОБ $>$ $3.0 \times$ ULN) дәрежедегі 5 пациент қамтылды. Бауыр функциясы бұзылған пациенттер мен бауыр функциясы қалыпты пациенттер арасында даратумумабтың әсерінде клиникалық тұрғыдан маңызды ешқандай айырмашылықтар байқалған жоқ.

Нәсілі

Популяциялық фармакокинетикалық талдау негізінде, ақ (n=197) және ақ емес нәсіл (n=26) арасында монотерапия түрінде қолданылған даратумумабтың әсері бірдей болды. Біріктірілген емдеу әдісін қабылдаған пациенттерде қосымша популяциялық фармакокинетикалық талдау ақ (n = 558) және ақ емес (n = 136) пациенттер арасында даратумумабтың әсерінің ұқсас екендігін көрсетті.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Даратумумаб – бұл адамның моноклональді IgG1к антиденесі, ол көптеген миелома жасушаларын, сондай-ақ жасушалар мен тіндердің басқа да

типтерін қоса, әртүрлі гематологиялық қатерлі жаңа түзілімдерде жасушалардың бетіндегі экспрессиясының жоғары деңгейімен сипатталатын CD38 ақуызбен байланысады. CD38 ақуызының рецепторлар арқылы болатын адгезиясын, сигналдық және ферментативтік белсенділігін қоса, көптеген функциясы бар.

Даратумумабтың экспрессияланатын CD38 ісік жасушаларының *in vivo* өсуін күшті тежеу қабілеті көрсетілді. *In vitro* зерттеулері негізінде, даратумумаб иммундық жүйе арқылы көптеген эффекторлық функциялардың есебінен ісік жасушаларының жойылуын туындатуы мүмкін. Осы зерттеулердің деректері даратумумаб CD38 экспрессиясы бар қатерлі жаңа түзілімдерде комплемент-тәуелді цитоуыттылық, антидене-тәуелді цитоуыттылық және антидене-тәуелді жасушалық фагоцитоз арқылы ісік жасушаларының лизисін индукциялауға қабілетті деп болжам жасауға мүмкіндік береді.

Миелоидтық супрессорлы жасушалардың (CD38 + MDSCs), реттеуші Т-жасушалардың (CD38 + Tregs) және В-жасушалардың (CD38 + Bregs) субпопуляциясы даратумумаб арқылы жасушалардың лизисіне сезімтал. Сондай-ақ Т-жасушалардың (CD3 +, CD4 + және CD8 +) даму сатысы мен белсенділену деңгейіне байланысты CD38-ді экспрессиялайтыны белгілі. Даратумумабпен емдеген кезде Т-лимфоциттердің CD4+ және CD8+ абсолюттік санының, сондай-ақ жаңа алынған шеткері қанда және сүйек кемігінде лимфоциттердің пайыздық мөлшерінің едәуір артуы байқалған жоқ. Бұдан басқа, Т-жасушалардың ДНК рецепторының секвенирленуі Т-жасушалардың клоналдығының даратумумабпен емдеген кезде артқанын айғақтады, бұл клиникалық жауапқа мүмкіндік беретін иммунитетті түрлендіретін әсерлерді көрсетеді.

Бұдан басқа, даратумумаб Fc-арқылы айқаспалы байланысудан және CD38 ферментативтік белсенділігінің түрленуінен кейін *in vitro* апоптозды индукциялады, бұл циклазалардың ферментативтік белсенділігінің тежелуін және гидролаза белсенділігінің стимуляциясын туындатты. Клиникалық тәжірибеде осы *in vitro* әсерлерінің маңыздылығы, сондай-ақ олардың ісіктің өсуіне ықпалы толық зерттелген жоқ.

Фармакодинамикалық әсерлері

Табиғи жасуша-киллерлер (NK-жасушалар) және Т-жасушалар саны

NK-жасушалардың CD38 едәуір мөлшерде экспрессиялайтыны белгілі, сондықтан олар даратумумаб арқылы болатын лизиске сезімтал. Даратумумабты қолданған кезде шеткері қанда және сүйек кемігінде NK-жасушалар (CD16+CD56+) және белсендірілген NK-жасушалардың (CD16+CD56^{dim}) абсолюттік санының және пайыздық мөлшерінің төмендегені байқалды. Сондықтан NK-жасушалардың бастапқы мөлшері мен клиникалық жауабы арасында өзара байланыс байқалған жоқ.

Иммуногенділігі

Даратумумабпен монотерапия (n = 199) және біріктірілген ем (n = 299) қабылдаған пациенттерде емделу кезіндегі бірнеше уақытша кезең және оны аяқтағаннан кейін 8 аптаға дейінгі кезең ішінде даратумумабқа

антиденелердің антитерапиялық реакцияларына баға берілді. Даратумумабпен емдеуді бастағаннан кейін монотерапия қабылдаған пациенттердің ешбірінде және біріктірілген ем қабылдау тобының 2 (0,7%) пациентінде даратумумабқа антиденелерге оң реакция көрсетті; біріктірілген ем қабылдаған пациенттердің 1-уінде даратумумабқа қарсы транзиторлық бейтараптандыратын антидене дамыды.

Алайда қолданылған талдау даратумумабтың жоғары дозаларында даратумумабқа антиденелерді анықтауда шектеулі болды. Сондықтан антиденелердің даму жиілігін анықтау мүмкін емес.

Балалар

Дәрілік заттар жөніндегі Еуропалық агенттік көптеген миеломасы бар педиатриялық популяцияның барлық топтарында даратумумабты зерттеу нәтижелерін беруден бас тартты.

Қолданылуы

Дарзалекс препараты мыналарда қолданылады:

- протеасома тежегіштерін және иммунитетті түрлендіретін препараттарды қоса, ем қабылдаған және соңғы емдеуде аурудың өршуі тіркелген, қайталанатын немесе рефрактерлі көптеген миеломасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапия ретінде

- ең кемінде бұдан бұрынғы бір емді қабылдаған, көптеген миеломасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін леналидомидпен және дексаметазонмен, немесе бортезомибпен және дексаметазонмен біріктіріп

Қолдану тәсілі және дозалары

Енгізуді, реанимация үшін қажетті құрал-жабдықтар бар жағдайда, медициналық қызметкер жүзеге асыруы тиіс.

Дозалануы

Даратумумабтың әсер етуші затынан туындайтын инфузиялық реакциялардың (ИР) пайда болу қаупін азайту үшін инфузия алдында және инфузиядан кейін қолданылатын дәрілік заттарды қабылдаған жөн. Төмендегі «Қатар ұсынылатын дәрілік препараттар», «Инфузиялық реакцияларды жою» және «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз.

Дозалары

Монотерапия үшін және леналидомидпен біріктірілімі үшін стандартты доза (4 апталық емдеу режимі): Дарзалекс препаратының ұсынылатын дозасы 4 кестедегі келесі сызба бойынша вена ішіне инфузия түрінде енгізілетін, дене салмағына шаққанда 16 мг/кг құрайды:

4 кесте: Дарзалекс препаратын монотерапияда және леналидомидпен біріктірілімінде стандартты дозалау режимі (4-апталық дозалау режимінің циклі)

Апталар	Режимі
1-8 апта	Апта сайын (барлығы 8 доза)

9-24 ^a апта	Екі аптада бір рет (барлығы 8 доза)
25 аптадан бастап ауру өршігенге дейін ^b	Төрт аптада бір рет

^a2 аптада бір рет емдеу режимінде алғашқы доза 9 аптада енгізіледі.

^b4 аптада бір рет емдеу режимінде алғашқы доза 25 аптада енгізіледі.

Дарзалекс препаратымен бірге енгізілетін дәрілік препараттардың дозасы және дозалану режимін «Фармакодинамикасы» бөлімінен және дәрілік препараттардың медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтарынан қараңыз.

Бортезомибпен біріктіріп енгізген кезде дозалаудың өзгерген режимі (3-апталық емдеу режимі): Дарзалекс препаратының ұсынылатын дозасы, 5 кестеде берілген препаратты дозалау режиміне сәйкес, вена ішіне инфузия түрінде дене салмағына шаққанда 16 мг/кг құрайды.

5 кесте. Бортезомибпен біріктіріп енгізгенде Дарзалекс препаратының өзгерген дозалау режимі (3-апталық емдеу режимі)

Апталар	Режимі
1-9 апта	Апта сайын (барлығы 9 доза)
10-24 ^a апта	3 аптада бір рет (барлығы 5 доза)
25 аптадан бастап ауру өршігенге дейін ^b	Төрт аптада бір рет

^a3 аптада бір рет емдеу режимінде алғашқы доза 10 аптада енгізіледі.

^b4 аптада бір рет емдеу режимінде алғашқы доза 25 аптада енгізіледі.

Дарзалекс препаратымен бірге енгізілетін дәрілік препараттардың дозасы және дозалану режимін «Фармакодинамикасы» бөлімінен және дәрілік препараттардың медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтарынан қараңыз.

Инфузия жылдамдығы

Сұйылтқаннан кейін Дарзалекс препаратының инфузиялық ерітіндісін вена ішіне, дәрілік затты енгізудің төменде 6 кестеде көрсетілгендей тиісті бастапқы жылдамдығын сақтай отырып, енгізген жөн. Дәрілік затты енгізу жылдамдығын біртіндеп арттыруды инфузиялық реакция жоқ болған жағдайда ғана қарастыру керек.

6 кесте: Дарзалекс препаратын енгізу жылдамдығы

	Сұйылту көлемі	Бастапқы енгізу жылдамдығы (алғашқы сағат)	Енгізу жылдамдығын арттыру ^a	Енгізудің ең жоғары жылдамдығы
Алғашқы инфузия	1000 мл	Сағ. 50 мл	Сағ.50 мл/ әрбір сағат	Сағ.200 мл

Екінші инфузия ^b	500 мл	Сағ. 50 мл	Сағ.50 мл әрбір сағат	Сағ.200 мл
Кейінгі инфузиялар ^c	500 мл	Сағ. 100 мл	Сағ.50 мл/ әрбір сағат	Сағ.200 мл

^a Дәрілік затты енгізу жылдамдығын біртіндеп арттыруды инфузиялық реакциялар жоқ болғанда ғана қарастырған жөн.

^b 500 мл сұйылту көлеміне, егер Дарзалекс препаратының алғашқы инфузиясының жағымдылығы жақсы болса ғана, рұқсат етіледі, бұл алғашқы үш сағат ішінде ≥ 1 дәрежедегі ИР жоқ ретінде белгіленеді. Әйтпесе, 1000 мл сұйылту көлемін пайдалануды жалғастырыңыз және алғашқы инфузияның нұсқаулығын басшылыққа алыңыз

^c Кейінгі енгізулерге арналған енгізудің бастапқы жылдамдығының өзгеруіне (яғни 3 инфузия және әрі қарай), егер Дарзалекс препаратының алғашқы екі инфузиясының жағымдылығы жақсы болған жағдайда ғана, рұқсат етіледі, бұл инфузияның сағатына ≥ 100 мл қорытынды жылдамдығында ≥ 1 дәрежедегі ИР жоқ ретінде белгіленеді. Әйтпесе, екінші инфузияның нұсқаулығын басшылыққа алуды жалғастырыңыз.

Инфузиялық реакциялары бар пациенттердегі енгізу тактикасы

Дарзалекс препаратын енгізуге дейінгі инфузиялық реакцияларды (ИР) туындау қаупін төмендету үшін премедикация қажет.

Ауырлығы әртүрлі дәрежедегі инфузиялық реакциялар пайда болған жағдайда Дарзалекс препаратымен инфузияны дереу тоқтату және тиісті симптоматикалық ем жүргізу қажет болады.

Инфузиялық реакциялар дамыған жайдайда әсер ету тактикасына инфузия жылдамдығын төмендету немесе Дарзалекс препаратымен емдеуді төменде берілген сипаттамаларға сай тоқтату қамтылуы мүмкін:

- 1-2 дәрежесі (жеңіл – орташа реакциялар): инфузиялық реакциялардың симптомдары жойылғаннан кейін инфузиялық реакцияның дамуы орын алған жылдамдықтың жартысынан аспайтын жылдамдықпен инфузияны қайта жаңғыртқан жөн. Егер пациентте әрі қарай инфузиялық реакциялардың ешқандай симптомдары пайда болмаса, инфузия жылдамдығын арттыруға рұқсат етіледі, мұндайда тиісті қадамдарды және аралықтарды пайдаланған жөн, бұл сағатына 200 мл ең жоғары жылдамдықпен клиникалық тұрғыдан сәйкес келеді (6 кесте).
- 3 дәрежесі (ауыр реакциялар): инфузиялық реакциялардың симптомдары жойылғаннан кейін, реакцияның дамуы орын алған жылдамдықтың жартысынан аспайтын жылдамдықпен инфузияны қайта жаңғырту жөніндегі мәселені шешкен жөн. Егер пациентте әрі қарай инфузиялық реакциялардың ешқандай қосымша симптомдары пайда болмаса, инфузия жылдамдығын арттыруға рұқсат етіледі, мұндайда тиісті қадамдарды және аралықтарды пайдаланған жөн (6 кесте). 3 дәрежедегі симптомдар қайталанған жағдайда жоғарыда сипатталған емшараны қайталау қажет. Егер кейінгі инфузияларда пациенттер инфузиямен байланысты 3 және одан жоғары дәрежедегі кез келген симптомдар пайда болса, Дарзалекс препаратын пайдалануды үзілді-кесілді тоқтату қажет.
- 4 дәрежесі (өмірге қауіп төндіретін реакциялар): Дарзалекс препаратымен емдеуді толық тоқтату қажет.

Дозаны өткізіп алу

Дарзалекс препаратының жоспарланған кез келген дозасын өткізіп алған жағдайда, осы дозаны мүмкіндігінше ертерек енгізу және инфузиялар арасындағы аралықты сақтау мақсатында, дозалау режимін тиісінше түзету қажет.

Дозаны өзгерту

Дарзалекс препаратының дозасын төмендету ұсынылмайды. Гематологиялық уыттылық жағдайында қан жасушаларының санын қалпына келтіру үшін емдеуді тоқтату қажет етілуі мүмкін. Дарзалекс препаратымен біріктіруден алынған дәрілік заттарға қатысты ақпарат үшін, препаратты медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықты қараңыз.

Қатар ұсынылатын препараттар

Инфузияға дейін қолданылатын препараттар

Инфузиялық реакциялардың туындау қаупін азайту мақсатында барлық пациенттер Дарзалекс препаратының әрбір инфузиясынан шамамен 1-3 сағат бұрын келесі препараттардың біріктірілімін қабылдауы тиіс:

- кортикостероидтар (әсер ету ұзақтығы орташа немесе ұзақ)

Монотерапия:

100 мг метилпреднизолон немесе вена ішіне енгізілетін басқа кортикостероидтың баламалы дозасы. Екінші инфузиядан кейін кортикостероидтың дозасы төмендетілуі мүмкін (60 мг метилпреднизолонды пероральді түрде немесе вена ішіне).

Біріктірілген ем:

Дарзалекс препаратының әрбір инфузиясына дейін енгізілетін 20 мг Дексаметазон. Дексаметазон Дарзалекс препаратының алғашқы инфузиясына дейін вена ішіне енгізіледі және пероральді түрде қабылдау келесі инфузияға дейін қарастырылуы мүмкін.

- Антипиретиктер (650 - 1000 мг доза пероральді парацетамол)
- Антигистамин (25 - 50 мг доза дифенгидрамин немесе баламалы препарат пероральді түрде немесе вена ішіне).

Инфузиядан кейін қолданылатын препараттар

Кейіннен болатын инфузиялық реакцияларды төмендету үшін пост-инфузиялық препараттарды былайша енгізген жөн:

Монотерапия:

Пероральді кортикостероидтарды (20 мг доза метилпреднизолон немесе жергілікті стандарттарға сай, әсер ету ұзақтығы орташа немесе ұзақ болатын басқа кортикостероидтардың баламалы дозасы) әрбір инфузиядан кейін 2 күн ішінде (инфузиядан кейінгі келесі күннен бастап) қабылдау керек.

Біріктірілген ем:

Дарзалекс препаратын енгізгеннен кейін келесі күні төмен дозалы пероральді метилпреднизолонды (≤ 20 мг) немесе оның баламасын енгізу мүмкіндігін қарастыру ұсынылады. Алайда егер емдеудің негізгі режимі үшін тән болатын кортикостероидты (мысалы, дексаметазон) Дарзалекс препаратының инфузиясынан кейін келесі күні

қолданады, инфузиядан кейін қолданылатын қосымша препараттар іске жарамауы мүмкін.

Бұдан басқа, анамнезінде өкпенің созылмалы обструкциялық аурулары бар пациенттерде әрбір инфузиядан кейін қысқа және ұзақ әсерлі бронходилататорларды, немесе ингаляциялық кортикостероидтарды қолдану қажеттілігін қарастырған жөн. Егер алғашқы төрт инфузиядан кейін пациентте ешқандай маңызды инфузиялық реакциялар білінбесе, онда инфузиядан кейін қолданылатын препараттар дәрігердің қарауы бойынша тоқтатылуы мүмкін.

Белдемелі герпес вирусы реактивациясының профилактикасы

Белдемелі герпес вирусы реактивациясына жол бермеу үшін вирусқа қарсы профилактика жүргізу мәселесін қарастырған жөн.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде Дарзалекс препаратына зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде дозаны бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде түзетудің қажет еместігі анықталды.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Дарзалекс препаратына зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректерінің негізінде дозаны бауыр функциясы бұзылған пациенттерде түзетудің қажет еместігі анықталды.

Егде жастағы пациенттер

Дозаны түзету қажет емес.

Балалар

Дарзалекс препаратының қауіпсіздігі және тиімділігі 18 жасқа дейінгі балаларда анықталған жоқ. Деректер жеткіліксіз.

Қолдану тәсілі

Дарзалекс препараты вена ішіне енгізуге арналған. Препарат 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен сұйылтқаннан кейін вена ішіне инфузия түрінде енгізіледі.

Ерітіндіні дайындау, онымен жұмыс жасау және оны жою жөнінде нұсқаулықтар

Препарат тек бір реттік қолдануға ғана арналған.

Инфузияға арналған ерітінді, асептика талаптарын сақтай отырып, былайша дайындауды қажет етеді:

- Дене салмағының негізінде қажетті дозаны (мг) және Дарзалекс препаратының жалпы көлемін (мл), сондай-ақ Дарзалекс препараты құтыларының қажетті санын есептеу қажет.
- Дарзалекс препаратының түсін тексеру керек (ол түссізден сарыға дейін болуы тиіс). Бояуы өзгерген, күшті бұлыңғырланған немесе бөгде бөлшектер пайда болған ерітіндіні пайдалануға рұқсат етілмейді.

- Асептика талаптарын орындай отырып, инфузиялық пакеттен/контейнерден Дарзалекс препаратының қажетті көлеміне тең болатын 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісін құйып алу қажет.
- Дарзалекс препаратының қажетті мөлшерін құйып алу және оны ішінде 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісі 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетке/контейнерге қоса отырып, керекті көлемге дейін сұйылту керек. Инфузиялық пакеттер/контейнерлер поливинилхлоридтен (ПВХ), полипропиленнен (ПП), полиэтиленнен (ПЭ) немесе полиолефиндер қоспасынан (полипропилені бар полиэтиленнен) жасалуы тиіс. Препарат асептикалық жағдайларда сұйылтуды қажет етеді. Құтыдан препараттың пайдаланылмаған бөлігін жою қажет.
- Ерітіндіні араластыру үшін пакетті/контейнерді ақырын төңкеру керек. Сілкілеуге болмайды!
- Енгізер алдында парентеральді препараттарды ішінде бөгде бөлшектердің бар-жоқтығы және түсінің өзгергені-өзгермегені тұрғысында қарап шығу қажет (егер бұл ерітіндіні және қаптамасын сипаттауға мүмкіндік берсе). Сұйылтылған ерітінділерде өте аздау мөлдір немесе ақ ақуыз бөлшектері болуы мүмкін, өйткені Дарзалекс препараты ақуыздық препарат болып табылады. Түсі өзгерген, күшті бұлыңғырланған немесе бөгде бөлшектер пайда болған ерітіндіні пайдалануға рұқсат етілмейді.
- Дарзалекс препаратының құрамында консервант жоқ болғандықтан, сұйылтылған ерітінділерді бөлме температурасында (15 °C - 25 °C) және бөлме жарығында 15 минут ішінде (инфузия уақытын қоса) енгізу қажет.
- Егер ерітінді дереу пайдаланылмаса, енгізер алдында сұйылтылған ерітіндіні салқындатылған (2 °C - 8 °C) жағдайда және жарықтан қорғалған жерде 24 сағатқа дейін сақтауға болады. Мұздатып қатыруға болмайды.
- Сұйылтылған ерітіндіні, ағын жылдамдығын реттеушісі және орнатылған стерильді апиногенді полиэфирсульфонды, ақуыздармен байланысуы төмен, сүзгісі (тесіктерінің диаметрі 0.22 немесе 0.2 микрон) бар инфузияға арналған жинақты пайдаланып, вена ішіне инфузия жәрдемімен енгізу қажет етіледі. Инфузия үшін полиуретаннан, полибутадиеннен, поливинилхлоридтен, полипропиленнен немесе полиэтиленнен жасалған жинақты пайдалану қажет.
- Дарзалекс препаратының инфузиясын венаішілік белгілі бір жүйеде басқа дәрілік заттармен бір мезгілде жасамаған жөн.
- Әрі қарай қолдану мақсатында инфузияға арналған ерітіндінің пайдаланылмаған бөлігін сақтауға жол берілмейді. Пайдаланылмаған кез келген препарат немесе қалдықтар, оны қолданғаннан кейін, жергілікті талаптарға сай жойылуы қажет.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейіні туралы жиынтық деректер

Жеке рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерде өте жиі кездесетін жағымсыз реакциялар (>20%) инфузиялық реакциялар, шаршағыштық, жүректің айнуы, диарея, бұлшықет түйілулері, қызба, жөтел, ентігу,

нейтропения, тромбоцитопения және жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары болды. Бұдан басқа, бортезомибпен біріктіріп қолданғанда шеткері ісінулер және шеткері сенсорлы нейропатия байқалды. Күрделі жағымсыз реакциялар пневмония, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы, тұмау, қызба, диарея, жүрекшелер фибрилляциясы болды.

Жағымсыз әсерлерінің кестелік тізімі

7 кестеде Дарзалекс препаратын қабылдаған пациенттерде туындаған жағымсыз реакциялар берілген.

Жағымсыз реакциялар ағзалар жүйесінің класына және олардың көрініс беру жиілігіне сәйкес аталады. Жиілігі бойынша санаттары былайша белгіленген: өте жиі (>1/10), жиі (>1/100-ден <1/10 дейін), жиі емес (>1/1000-нан <1/100 дейін), сирек (>1/10 000-нан <1/1000 дейін), өте сирек (<1/10 000). Әрбір санатта жағымсыз реакциялар күрделілік дәрежесінің кему ретімен берілген.

7 кесте. Дарзалекс препаратын 16 мг/кг дозада қабылдаған, көптеген миеломасы бар пациенттердегі жағымсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс	Жағымсыз реакция	Жиілігі (барлық дәрежесі)	Жиілігі (%)	
			Барлық дәрежелер	3-4 дәреже
Инфекциялар және инвазиялар	Пневмония ⁺	Өте жиі	16	10
	Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциясы ⁺		52	5
	Грипп	Жиі	5	1*
Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар	Анемия	Өте жиі	31	16
	Нейтропения		44	37
	Тромбоцитопения		37	23
	Лимфопения		10	8
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Шеткері сенсорлы нейропатия	Өте жиі	20	2*
	Бас ауыру	Өте жиі	13	<1*
Жүрек-қантaмыр жүйесі тарапынан бұзылулар	Жүрекшелердің фибрилляциясы	Жиі	3	1
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жөтел ⁺	Өте жиі	31	<1*
	Ентігу ⁺		22	3
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Жүректің айнуы	Өте жиі	22	1*
	Диарея		34	4
	Құсу		15	1*

Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тіні тарапынан бұзылулар Жалпы бұзылулар және препаратты енгізген жердегі реакциялар	Бұлшықет түйілулері	Өте жиі	18	<1*
	Шаршағыштық	Өте жиі	34	5
	Қызба		20	1*
	Шеткері ісінулер		19	1*
Жарақаттар, уланулар және емшаралық асқынулар	Инфузиялық реакциялар ^a	Өте жиі	48	6*

⁺ терминдер тобын көрсетеді

* 4 дәрежелі жағдайлар болған жоқ

^a Инфузиялық реакциялар инфузиялармен байланысты терминдер ретінде зерттеушілер анықтаған терминдерді қамтиды, төменді қараңыз.

Инфузиялық реакциялар

Клиникалық зерттеулерде (монотерапия және біріктірілген ем, N = 820) кез келген дәрежедегі инфузиялық реакциялардың туындау жиілігі Дарзалекс препаратымен алғашқы инфузияда 46%-ды, екінші инфузияда 2%-ды және кейінгі инфузияларда 3%-ды құрады. Пациенттердің 1%-дан азында екінші немесе кейінгі инфузияларда 3 дәрежедегі инфузиялық реакциялар байқалды.

Реакция басталғанға дейінгі орташа уақыт 1,4 сағатты (ауқымы: 0,02-ден 72.8 сағатқа дейін) құрады. Реакцияға байланысты инфузияны тоқтату жиілігі 42%-ды құрады. Алғашқы, екінші және кейінгі инфузиялар үшін инфузияның орташа ұзақтығы, сәйкесінше, 7.0, 4.3 және 3.5 сағат болды.

Ауыр инфузиялық реакциялар (3 дәрежедегі) бронхтың түйілуін, ентігуді, көмейдің ісінуін, өкпенің ісінуін, гипоксияны және гипертензияны қамтыды. Инфузиямен байланысты басқа жағымсыз реакциялар (кез келген дәрежедегі $\geq 5\%$) мұрынның бітелуі, жөтел, қалтырау, тамақтың тітіркенуі, құсу және жүректің айнуы болды.

Инфекциялар

Дарзалекс препаратымен біріктірілген ем қабылдап жүрген пациенттерде Дарзалекс препаратын қолданғанда және негізгі емде 3 немесе 4 дәрежедегі инфекциялар жөнінде мәлімделді (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Пневмония барлық зерттеуде өте жиі кездесетін ауыр (3-ші немесе 4-ші дәрежедегі) инфекция болып табылды. Пациенттердің 2% - 5%-да емдеудің тоқтатылғаны мәлімделді. Өліммен аяқталатын инфекциялар барлық зерттеулерде, негізінен пневмонияға және сепсиске байланысты, пациенттердің 0.8%-дан 2%-ға дейінін құрағаны мәлімделді.

Гемолиз

Гемолиздің дамуының теориялық қаупі бар. Клиникалық зерттеулерде және қауіпсіздігі жөнінде постмаркетингтік зерттеулерде осы қауіпті көрсеткіш үздіксіз бақыланатын болады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың кез келген компонентіне жоғары сезімталдық
- жүктілік
- балалар (қауіпсіздігі мен тиімділігі балаларда анықталған жоқ).

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Даратумумабтың басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуін білуге зерттеулер жүргізілген жоқ.

Несеппен бірге экскрециясының және бауыр ферменті арқылы болатын метаболизмнің интактілі даратумумабтың шығарылуының негізгі жолы болып табылуы неғайбыл. Сондықтан дәрілік затты метаболиздейтін ферменттердегі өзгерулер даратумумабтың шығарылуына ықпалын тигізеді деу екіталай. Біркелкі эпитопымен (антигендік детерминантымен) CD38-ге жоғары ұқсастығына байланысты, даратумумаб дәрілік заттың метаболизміне қатысатын ферменттерді өзгертеді деп күтілмейді.

Помалидомидке, талидомидке және бортезомибке клиникалық фармакокинетикалық баға беру Дарзалекс препараты мен осы біріктірілген ем арасында клиникалық тұрғыдан маңызды дәрілік өзара әрекеттесулердің жоқтығын көрсетті.

Антиглобулиндік тікелей емес тестінің (тікелей емес Кумбс сынамасы) нәтижелеріне ықпалы

Даратумумаб эритроциттерден табылған CD38-бен байланысады және олардың үйлесімділігіне тесті жүргізуге, соның ішінде серологиялық тесті жүргізуге және үйлесімділігіне айқаспалы сынама алуға кедергі жасайды. Даратумумабтың мұндай ықпалын барынша азайту әдістері өзіне даратумумабтың байланысуын бұзу үшін эритроциттердің дитиотреитолмен өңделуін немесе басқа да тексерілген әдістерді қамтиды. Қан топтарының Келл бойынша жүйесі де дитиотреитолмен өңдеуге сезімтал болғандықтан, дитиотреитолмен өңделген эритроциттердің жәрдемімен аллогендік антидененің бар-жоқтығын анықтағаннан немесе ол байқалғаннан кейін Келл-теріс бірліктерді қамтамасыз еткен жөн. Балама ретінде фенотиптенуді де немесе генотиптенуді де қаастыруға болады.

Сарысулық ақуыздардың электрофорезіне және иммунофиксация әдісіне ықпалы

Даратумумаб сарысулық ақуыздардың электрофорезі әдісімен немесе моноклональді иммуноглобулинді (М-протеин) анықтау үшін пайдаланылатын иммунификсация әдісімен анықталуы мүмкін, бұл көптеген миеломаны зерттеу жөніндегі Халықаралық топ (IMWG)

критерийлері бойынша толық жауаптың бастапқы берілген бағасына ықпалын тигізетін IgGк типті миеломалы протеині бар пациенттерде сарысулық ақуыз электрофорезіне және иммунофиксация әдісін талдаудың жалған оң нәтижелеріне әкелуі мүмкін. Үздіксіз өте жақсы ішінара жауабы бар пациенттерде жауап тереңдігіне баға беру үшін басқа да әдістерді қарастыру қажет.

Айрықша нұсқаулар

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар Дарзалекс препаратын қабылдаған пациенттердің шамамен жартысында байқалды. Инфузияның бүкіл кезеңі ішінде және инфузиядан кейінгі кезеңде мұндай пациенттерді бақылау қажет.

Инфузиялық реакциялардың көбісі алғашқы инфузия кезінде байқалды. Пациенттердің 4%-да бір инфузиядан көбірек жүргізгенде байқалды. Бронхтың түйілуін, гипертензияны, еңтігуді, көмейдің ісінуін, өкпенің ісінуін және гипоксияны қамтитын ауыр инфузиялық реакциялар жөнінде мәлімделді. Клиникалық көріністері көбіне мұрынның бітелуін, қалтырауды, жөтелді, тамақтың жыбырлауын, құсуды және жүректің айнуын қамтыды. Азырақ таралған симптомдар ысқырып дем алу, аллергиялық ринит, қызба, кеуде қуысында жайсыздық, қышыну және гипотония болды.

Инфузиялық реакциялар қауіпін төмендету үшін Дарзалекс препаратын қолданар алдында антигистаминдік препараттармен, қызуды түсіретін дәрілермен және кортикостероидтармен премедикация жүргізген жөн. Ауырлығы кез келген дәрежедегі инфузиялық реакциялар туындаған жағдайда Дарзалекс препаратымен инфузияны тоқтата тұру қажет. Қажет болған жағдайда тиісті демеуші/симптоматикалық ем тағайындалады.

Инфузияны қайталап енгізген кезде инфузия жылдамдығын азайтқан жөн. Кейінге қалған инфузиялық реакцияларға профилактика жүргізу үшін барлық пациенттер әрбір инфузиядан соң пероральді кортикостероидтарды қабылдауы қажет. Бұдан басқа, анамнезінде өкпенің обструкциялық ауруы бар пациенттерде өкпе асқынулары дамыған жағдайда емдеу үшін инфузиядан кейін препараттарды (мысалы, ингалициялық кортикостероидтарды, қысқа және ұзақ әсер ететін бронходилататорларды) қолдану жөнінде қосымша шешім қабылдау керек.

Өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар дамыған жағдайда Дарзалекс препаратын қолдануды үзілді-кесілді тоқтату қажет.

Нейтропения / Тромбоцитопения

Дарзалекс негізгі ем әсерінен туындайтын нейтропенияны және тромбоцитопенияны күшейтуі мүмкін. Негізгі емге қатысты өндірушінің препарат жөніндегі ақпаратына сәйкес, емдеу кезінде қан жасушаларының санын ұдайы бақылап отыру қажет. Нейтропениясы бар пациенттерде инфекция белгілерін анықтау үшін мониторинг керек. Дарзалекс препаратының келесі дозасын енгізуді кідірту қан жасушалары санын қалпына келтіру үшін қажет болуы мүмкін. Дарзалекс препаратының

дозасын төмендету ұсынылмайды. Құю немесе өсу факторларымен бірге демеуші емді қарастырған жөн.

Антиглобулиндік тікелей емес тестінің (тікелей емес Кумбс сынамасы) нәтижелеріне ықпалы

Даратумумаб қанның қызыл денешіктерінде (эритроциттерде) төмен мәнде табылған CD38-бен байланысады, бұл тікелей емес Кумбс сынамасының оң нәтижесіне әкелуі мүмкін. Даратумумаб арқылы болатын тікелей емес Кумбс сынамасының оң нәтижесі Дарзалекс препаратымен соңғы инфузия жүргізуден кейін 6 ай бойы сақталуы мүмкін. Эритроциттермен байланысқан даратумумаб пациенттің сарысуына аздаған антигендерге антиденелердің табылуын бүркемелеуі мүмкін екендігін мойындаған жөн. Бұл пациенттің қан тобын және қанының резус-факторын анықтауға ықпалын тигізбейді.

Дарзалекс препаратымен емдеу алдында типін анықтау және пациенттерге скрининг жүргізу қажет. Дарзалекс препаратымен емдеуді бастағанға дейін, жергілікті іс тәжірибені қолдана отырып, фенотипті анықтап алған жөн. Эритроциттердің генотиптенуіне даратумумаб ықпалын тигізбейді, сондықтан ол кез келген уақытта жасалуы мүмкін.

Қан құю жоспарланған жағдайда қан құю орталықтары антиглобулиндік тікелей емес тесті нәтижелеріне мұның ықпалы жөнінде хабардар болуы тиіс. Шұғыл қан құю қажет болған жағдайда, қанның айқаспалы үйлесімділігіне қан құю бекеттері пайдаланатын жергілікті іс тәжірибеге сәйкес тексеру жүргізбей-ақ, АВО және Rh жүйелері бойынша үйлесетін эритроциттер енгізілуі мүмкін.

Толық жауапты анықтау нәтижелеріне ықпалы

Даратумумаб – бұл адамның моноклональді IgGк антиденесі, ол сарысулық ақуыздардың электрофорезі әдісімен немесе иммунофиксация әдісімен анықталуы мүмкін. Екі әдіс те эндогенді М-протеинді анықтау үшін пайдаланылады. Осы өзара әрекеттесу толық жауапты анықтау нәтижелеріне және IgGк типті миеломалы протеині бар пациенттерде аурудың өршуін анықтау нәтижелеріне ықпалын тигізуі мүмкін.

Қосымша заттар

Дарзалекс препаратының әрбір 5 мл және 20 мл құтысында, сәйкесінше, 0.4 ммоль және 1.6 ммоль (9.3 мг және 37.3 мг) натрий бар. Мұны бақыланатын натрий диетасында жүрген пациенттердің ескергені жөн.

Жүктілік және лактация кезеңі

Бала туа алатын жастағы әйелдер/Контрацепция

Бала туа алатын жастағы әйелдер емделу кезінде және Дарзалекс препаратымен емделуді аяқтағаннан кейін 3 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы тиіс.

Жүктілік

Жүктілік кезінде Дарзалекс препаратын қолдану қаупіне баға беру үшін адамдарға немесе жануарларға жүргізілген зерттеу нәтижелері жоқ. Моноклональді IgG1 антиденелер жүктіліктің алғашқы триместрінен кейін плацента арқылы өтуге қабілетті. Сондықтан Дарзалекс

препаратын, әйел үшін пайдасы шарана үшін потенциалды қаупінен басым болатын жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолданбаған жөн. Егер пациент осы препаратты қабылдау кезінде жүкті болып қалса, мұның шарана үшін потенциалды қаупі жөнінен оны хабардар еткен жөн.

Лактация кезеңі

Қазіргі таңда адамның немесе жануарлардың емшек сүтінде Дарзалекс препаратының экскрециясы жүретіндігі-жүрмейтіндігі белгісіз.

Ананың IgG емшек сүтімен экскрецияланады, дегенмен олар жаңа туған нәрестелер мен сәбилердің қан айналу жүйесіне елеулі мөлшерде түспейді, өйткені осы ақуыздар асқазан-ішек жолында ыдырайды және сіңірілмейді.

Жаңа туған нәрестелерге/емшектегі балаларға даратумумабтың әсері белгісіз. Нәресте үшін емшек емізудің пайдасы мен ана денсаулығы үшін осы препараттың пайдасын ескере отырып, емшек емізуді тоқтату немесе Дарзалекс препаратын қабылдауды тоқтатуға қатысты шешім қабылдау қажет.

Фертильділік

Қазіргі таңда Дарзалекс препаратының еркектер мен әйелдерге фертильділікке потенциалды ықпалы жөнінде деректер жоқ.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Дарзалекс препараты көлік құралын және механизмдерді басқару қабілетіне ықпалын тигізбейді немесе аздап ықпалын тигізеді.

Алайда кейбір пациенттерде Дарзалекс препаратымен емдеу аясында шаршағыштық байқалды және мұны пациенттің автокөлікті немесе басқа да механизмдерді басқару қабілетіне баға бергенде ескерген жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары

Клиникалық зерттеулерде артық дозалану жағдайлары тіркелген жоқ. Зерттеулерде пациенттерге вена ішіне 24 мг/кг дейінгі доза енгізілді.

Емі

Дарзалекс препараты үшін спецификалық белгілі антидот қазіргі таңда жоқ. Артық дозаланған жағдайда кез келген шағымдарды немесе симптомдарды анықтау үшін пациентті бақылаған жөн. Олар байқалған жағдайда тиісті симптоматикалық емді дереу бастау қажет болады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 20 мг/мл концентрат; резеңке тығынмен жабылған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және пластик қақпақпен қорғалған I типті шыны құтыда 5 мл немесе 20 мл концентраттан. Ішінде препараты бар 1 құты медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында, жарықтан қорғалған жерде, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды! Сілкуге болмайды!

Дайындалғаннан кейін ерітіндіні 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғалған жерде 24 сағаттан асырмай сақтауға болады.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Силаг АГ, Швейцария

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ, Ресей

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігінің тіркеуден кейінгі қадағалануына жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта)

“Джонсон & Джонсон” ЖШҚ Қазақстан Республикасындағы филиалы

050040, Алматы қ., Тимирязев к-сі, 42, № 23 «А» павильоны

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com