兆科®注射劑 20毫克/毫升

Darzalex® Concentrate for Solution for Infusion 20mg/ml

衛部菌疫輸字第001056號

1 藥品名稱

DARZALEX 20 毫克/毫升輸注用濃縮溶液

2. 定性與定量組成

每支 5 毫升小瓶含有 100 毫克 daratumumab（每毫升 20 毫克 daratumumab）。
每支 20 毫升小瓶含有 400 毫克 daratumumab（每毫升 20 毫克 daratumumab）。

Daratumumab 是一種可與 CD38 抗原結合的人源化 IgG1κ 單株抗體，本品係透過重組 DNA 技術在哺乳類動物細胞株（中國倉鼠卵巢[CHO]）中製造而得。

具已知作用的賦形劑
每支 5 毫升與 20 毫升小瓶裝的 DARZALEX 分別含有 0.4 毫莫耳與 1.6 毫莫耳(9.3 毫克與 37.3 毫克)的鈉。

完整的賦形劑清單請參見第 6.1 節。

3. 劑型

輸注用濃縮溶液。
本溶液為無色至黃色。

4 臨床特性

4.1 適應症

DARZALEX 適用於：

- 以單一治療藥物用於先前曾接受至少三種療法(包括一種蛋白酶體抑制劑和一種免疫調節劑)，或在蛋白酶體抑制劑和免疫調節劑治療下均發生惡化(double-refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之多發性骨髓瘤成人患者。
- 與 lenalidomide 和 dexamethasone 或與 bortezomib 和 dexamethasone 併用，治療先前曾接受至少一種療法之多發性骨髓瘤成人患者。

4.2 劑量與用法

DARZALEX 應由醫療照護專業人員在有急救設備的環境中投藥。

前置
應投予輸注前與輸注後用藥，以降低 daratumumab 引發輸注相關反應(IRRs)的風險，請參見下文的「建議的併用藥物」、「輸注相關反應的處置」及第 4.4 節。

劑量
單一療法及與 lenalidomide 併用時的標準投藥時程(4 週週期療法)：
DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照表 1 的投藥時程靜脈輸注投予。

表 1：單一療法及與 lenalidomide 併用時的標準 DARZALEX 投藥時程(4 週週期療法)

週次	投藥時程
第 1 至 8 週	每週一次(共 8 劑)
第 9 至 24 週[a]	每 2 週一次(共 8 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止[b]	每 4 週一次

[a] 在第 9 週投予每 2 週一次投藥時程的第一劑
[b] 在第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX 併用之藥物的劑量與投藥時程，請參見第 5.1 節與相應的產品特性概要。

與 bortezomib 併用時的修改投藥時程(3 週週期療法)：
DARZALEX 的建議劑量為 16 毫克/公斤體重，並應依照表 2 的投藥時程靜脈輸注投予。

表 2：與 bortezomib 併用時的修改 DARZALEX 投藥時程(3 週週期療法)

週次	投藥時程
第 1 至 9 週	每週一次(共 9 劑)
第 10 至 24 週[a]	每 3 週一次(共 5 劑)
自第 25 週開始，直到出現疾病惡化的現象為止[b]	每 4 週一次

[a] 在第 10 週投予每 3 週一次投藥時程的第一劑
[b] 在第 25 週投予每 4 週一次投藥時程的第一劑

關於與 DARZALEX 併用之藥物的劑量與投藥時程，請參見第 5.1 節與相應的產品特性概要。

輸注速率
稀釋之後，應依照下表 3 所示的初始輸注速率靜脈投予 DARZALEX 輸注液。只有在未出現輸注反應的情況下，才可考慮逐步調高輸注速率。

表 3：投予 DARZALEX 時的輸注速率

	稀釋體積	初始速率(第 1 小時)	輸注速率增幅[a]	最大輸注速率
第一次輸注	1,000 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
第二次輸注[b]	500 毫升	50 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時
後續輸注[c]	500 毫升	100 毫升/小時	每小時提高 50 毫升/小時	200 毫升/小時

[a] 只有在未出現輸注反應的情況下，才可考慮逐步調高輸注速率。
[b] 只有在第一次輸注的最初 3 小時期間未出現任何≥第 1 級之 IRRs 的情況下，才可使用 500 毫升的稀釋體積。否則應繼續使用 1000 毫升的稀釋體積，並依照第一次輸注的指示。
[c] 只有在前兩次輸注的最終輸注速率≥100 毫升/小時時未出現任何≥第 1 級之 IRRs 的情況下，才可使用改良的初始速率(100 毫升/小時)進行後續輸注。否則應繼續依照第二次輸注的指示。

輸注相關反應的處置
在開始 DARZALEX 治療前應先投予輸注前用藥，以降低發生輸注相關反應(IRRs)的風險。

如果發生任何等級/嚴重度的 IRRs，應立即中斷輸注 DARZALEX 並控制症狀。

輸注反應的處置，可能需要再調降輸注速率或停止使用 DARZALEX 治療，概述如下(參見第 4.4 節)。

- 第 1-2 級(輕至中度)：一旦反應症狀消退，可重新開始輸注，但輸注速率不可超過發生 IRR 時之速率的一半。如果患者未出現任何進一步的 IRR 症狀，就可以臨床上適當的增幅與間隔重新開始調高輸注速率，最多可提高至 200 毫升/小時的最大速率(表 3)。
- 第 3 級(重度)：一旦反應症狀消退，可考慮重新開始輸注，但輸注速率不可超過發生反應時之速率的一半。如果患者未出現其他症狀，可以適當的增幅與間隔重新開始調高輸注速率(表 3)。如果再度發生第 3 級症狀，可重複進行上述步驟，但若第三度發生第 3 級或更嚴重的輸注反應，則應永久停用 DARZALEX。
- 第 4 級(危及生命)：永久停止使用 DARZALEX 治療。

漏用劑量
如果錯過一劑計劃中的 DARZALEX 劑量，應儘快投予該劑藥物，並因應調整投藥時程，維持相同的治療間隔。

劑量調整
目前並無降低 DARZALEX 之劑量強度的建議。如果發生血液學毒性，可能須延後投藥，讓血球計數得以恢復正常(參見第 4.4 節)。關於與 DARZALEX 併用之藥物的資料，請參見相應的產品特性概要。

建議的併用藥物
輸注前用藥
所有患者應在每次輸注 DARZALEX 前 1-3 小時投予輸注前用藥，以降低發生 IRRs 的風險。

- 皮質類固醇(長效型或中效型)
  單一療法：
  靜脈注射 methylprednisolone 100 毫克或等效藥物。在第二次輸注之後，皮質類固醇的劑量可調降(口服或靜脈注射 methylprednisolone 60 毫克)。
  合併療法：
  於每次輸注 DARZALEX 前投予 dexamethasone 20 毫克(參見第 5.1 節)。
  在第一次輸注 DARZALEX 前應以靜脈注射的方式投予 dexamethasone，在後續的輸注之前可考慮口服給藥。
- 解熱劑(口服 paracetamol 650 至 1000 毫克)
- 抗組織胺劑(口服或靜脈注射 diphenhydramine 25 至 50 毫克或等效藥物)

輸注後用藥
應依下列指示投予輸注後用藥，以降低發生延遲性輸注相關反應的風險：

單一療法：
每次輸注後第 1 天與第 2 天(自輸注後次日開始)應投予口服皮質類固醇(20 毫克 methylprednisolone 或依當地標準使用等效劑量的中效或長效皮質類固醇)。
合併療法：
應考慮於輸注 DARZALEX 後次日投予低劑量口服 methylprednisolone(≤20 毫克)或等效藥物。不過，如果在輸注 DARZALEX 後次日已預定投予背景療法中所含有的皮質類固醇(如 dexamethasone)，則可不用再投予額外的輸注後用藥(參見第 5.1 節)。

此外，對有慢性阻塞性肺病病史的患者，應考慮使用包括短效型與長效型支氣管擴張劑及吸入性皮質類固醇在內的輸注後用藥。在前 4 次輸注之後，如果患者未出現任何重大 IRRs，經醫師評估後即可停用這些吸入性輸注後用藥。

帶狀疱疹病毒再活化的預防
應考慮進行抗病毒預防治療，以預防帶狀疱疹病毒再活化。

特殊族群
腎功能不全
目前並未針對腎功能不全的患者進行過正式的 daratumumab 研究。根據母群體藥物動力學(PK)分析的結果，對腎功能不全的患者，並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

肝功能不全
目前尚未針對肝功能不全的患者進行過正式的 daratumumab 研究。
根據母群體藥物動力學(PK)分析的結果，對肝功能不全的患者，並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

老年人
一般認為並不須調整劑量(參見第 5.2 節)。

兒童族群
DARZALEX 用於 18 歲以下之兒童的安全性與療效尚未確立。
目前並無任何資料(參見第 5.1 節)。

用法
DARZALEX 僅供靜脈輸注使用。本品應於使用氯化鈉 9 毫克/毫升(0.9%)注射液稀釋後以靜脈輸注投予。關於使用前稀釋藥品的說明，請參見第 6.6 節。

4.3 禁忌

對活性成分或第 6.1 節所列的任何賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

輸注相關反應
在所有使用 DARZALEX 治療的患者中，約有半數曾通報發生輸注相關反應(IRRs)。對這些患者，在整個輸注過程及輸注後期間都應予以監測。

大部份的 IRRs 都是發生於第一次輸注期間。有 4% 的患者曾在超過一次以上的輸注時發生 IRR。曾有發生嚴重反應的報告，包括支氣管痙攣、缺氧、呼吸困難、高血壓、喉頭水腫及肺水腫。主要的症狀包括鼻塞、咳嗽、喉嚨刺激、發冷、嘔吐及噁心。較不常見的症狀為喘鳴、過敏性鼻炎、發燒、胸部不適、搔癢及低血壓(參見第 4.8 節)。

在使用 DARZALEX 治療之前，應先投予抗組織胺劑、解熱劑與皮質類固醇進行輸注前用藥，以降低發生 IRRs 的風險。如果發生任何嚴重度的 IRRs，應中斷輸注 DARZALEX，並應視需要針對 IRRs 進行醫療處置及/或支持性治療。重新開始輸注時應調降輸注速率(參見第 4.2 節)。

為降低發生延遲性 IRRs 的風險，所有患者都應在輸注 DARZALEX 之後投予口服皮質類固醇。對有慢性阻塞性肺病病史的患者，如果有必要，應考慮投予輸注後用藥(如吸入性皮質類固醇、短效型與長效型支氣管擴張劑)，以控制呼吸方面的併發症(參見第 4.2 節)。

如果發生危及生命的 IRRs，應永久停止使用 DARZALEX 治療。

嗜中性白血球減少症/血小板減少症
DARZALEX 可能會增加背景治療藥物所引發的嗜中性白血球減少症及血小板減少症(參見第 4.8 節)。
治療期間應依照背景治療藥物之製造廠商的產品資訊定期監測全血球計數。應監視有嗜中性白血球減少症的患者是否出現感染的徵兆。可能須延後投予 DARZALEX，讓血球計數得以恢復正常。目前並無降低 DARZALEX 之劑量強度的建議。應考慮以輸血或投予生長因子的方式進行支持性照護。

干擾間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)
Daratumumab 會與低量表現於紅血球(RBCs)上的 CD38 結合，因此可能導致間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)呈現陽性反應。在最後一次輸注之後，daratumumab 所造成的間接 Coombs 試驗陽性結果可能會持續達 6 個月。一定要特別注意，daratumumab 與 RBCs 結合可能會掩蓋患者血漿中對次要抗原之抗體的檢測結果。患者之 ABO 與 Rh 血型的測定結果不會受到影響。

應在開始使用 daratumumab 治療之前為患者進行血型鑑定與篩檢。在開始使用 daratumumab 治療之前，也可考慮依當地的規範進行表現型鑑定。紅血球基因型鑑定並不會受到 daratumumab 的影響，因此任何時候皆可進行。

當需進行計劃中的輸血時，應告知輸血中心 daratumumab 對間接抗球蛋白試驗的干擾(參見第 4.5 節)。如果需要緊急輸血，可依照當地血庫的規範輸予未經交叉配血的 ABO/RhD 相容 RBCs。

干擾完全緩解反應的測定
Daratumumab 是一種人源化 IgG1κ 單株抗體，並且在臨床上用以監測內生性單株免疫球蛋白(endogenous M-protein)的血清蛋白電泳(SPE)與免疫固定電泳(IFE)分析中都可檢測到(參見第 4.5 節)。對帶有 IgG1κ 型骨髓瘤蛋白(myeloma protein)的患者，這種干擾可能會影響完全緩解反應與疾病惡化的判定。

賦形劑
每支 5 毫升與 20 毫升小瓶裝的 DARZALEX 分別含有 0.4 毫莫耳與 1.6 毫莫耳(9.3 毫克與 37.3 毫克)的鈉。對正在進行控鈉飲食的患者，應將此點納入考量。

4.5 與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

目前尚未進行過任何交互作用研究。

本品是一種 IgG1κ 單株抗體，因此以腎臟排泄和經肝臟酵素媒介代謝應不是完整 daratumumab 的主要清除途徑。因此，藥物代謝酵素的變異預期並不會影響 daratumumab 的排除。本品對 CD38 上的特有抗原決定部位具有高度親和力，因此，一般並不預期 daratumumab 會改變藥物代謝酵素的作用。

針對 pomalidomide、thalidomide 和 bortezomib 所進行的臨床藥動學評估顯示，DARZALEX 與這些合併治療藥物之間並不會發生任何具臨床意義的藥物交互作用。

干擾間接抗球蛋白試驗(間接 Coombs 試驗)
Daratumumab 會與 RBCs 上的 CD38 結合，因此會干擾相容性試驗，包括抗體篩檢與交叉配血試驗(參見第 4.4 節)。Daratumumab 之干擾的減輕方法包括使用 dithiothreitol(DTT)處理試劑 RBCs，以中斷 daratumumab 的結合作用，或是其他經過驗證的方法。由於 Kell 血型系統對 DTT 處理也很敏感，因此，在使用經 DTT 處理的 RBCs 排除或確認同種抗體之後，應提供 Kell 陰性血液。此外，也可考慮進行表現型鑑定或基因型鑑定(參見第 4.4 節)。

干擾血清蛋白電泳與免疫固定電泳試驗
Daratumumab 可能會在用以監測疾病單株免疫球蛋白(M 蛋白)的血清蛋白電泳(SPE)分析與免疫固定電泳(IFE)分析中被檢測出，這會導致帶有 IgG1κ 骨髓瘤蛋白之患者的 SPE 與 IFE 分析結果呈現偽陽性，從而影響依據國際骨髓瘤工作小組(IMWG)標準進行的完全緩解反應評估的結果。對持續有非常好的部分緩解反應的患者，應考慮採用其他方法來評估治療反應。

4.6 生育力、懷孕與授乳

具生育能力的婦女/避孕
具生育能力的婦女在使用 daratumumab 治療期間應採取有效的避孕措施，直到停用 daratumumab 治療後的 3 個月。

懷孕
目前並無任何人類或動物方面的資料可用以評估懷孕期間使用 daratumumab 的風險。IgG1 單株抗體已知在懷孕第一孕期後會穿過胎盤。因此，在懷孕期間不可使用 daratumumab，除非治療對婦女的效益被認為超過對胎兒的潛在風險。如果患者在使用本藥期間懷孕，應告知患者可能對胎兒造成的風險。

授乳
目前並不確知 daratumumab 是否會分泌進入人類或動物的乳汁。
母體的 IgG 會分泌進入人類的乳汁，但並不會大量進入新生兒及嬰兒的循環中，因為這些 IgG 會在胃腸道中被降解，並且不會被吸收進入體內。

目前並不確知 daratumumab 對新生兒/嬰兒的影響。應權衡餵哺母乳對孩子的效益及治療對婦女的效益，然後據以決定要停止餵哺母乳還是停止使用 DARZALEX 治療。

生育力
目前並無任何資料可用以確定 daratumumab 對男性或女性生育力的可能影響(參見第 5.3 節)。

4.7 對駕駛及操作機械之能力的影響

DARZALEX 對駕駛或操作機械的能力並無任何影響或影響甚微。不過，曾有使用 daratumumab 治療的患者通報出現疲倦的現象，在駕駛或操作機械時應將這點納入考量。

4.8 不良作用

安全性概要摘要
下述安全性資料係反映 820 位多發性骨髓瘤患者使用 DARZALEX(16 毫克/公斤)治療的情形，包括 526 位在兩項第 III 期活性藥物對照試驗中接受 DARZALEX 合併 lenalidomide(DRd；n=283；試驗 MMY3003)或 bortezomib(DVd；n=243；試驗 MMY3004)治療的患者，以及在五項開放性臨床試驗中接受 DARZALEX 合併 pomalidomide(DPd；n=103)、合併 lenalidomide(n=35)，或 DARZALEX 單一療法(n=156)治療的患者。
在這些的合併治療試驗中，最常見的不良反應(>20%)為輸注相關反應、疲倦、噁心、腹瀉、肌肉痙攣、發燒、咳嗽、呼吸困難、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、上呼吸道感染，以及與 bortezomib 併用時，周邊水腫與周邊感覺神經病變。嚴重的不良反應包括肺炎、上呼吸道感染、流行性感冒、發燒、腹瀉、心房纖維顫動。

不良反應列表
表 4 摘列了接受 DARZALEX 治療之患者中所發生的藥物不良反應。
發生頻率的定義為極常見(≥1/10)、常見(≥1/100 至<1/10)、不常見(≥1/1,000 至<1/100)、罕見(≥1/10,000 至<1/1,000)和極罕見(<1/10,000)。在各個發生頻率分類中，不良反應係依嚴重程度遞減排列。

表4：使用 DARZALEX 16 毫克/公斤治療之多發性骨髓瘤患者中所發生的不良反應

系統器官分類	不良反應	發生頻率	發生率(%)	
			任何等級	第3-4級
感染與寄生蟲侵染	肺炎†	極常見	16	10
	上呼吸道感染†		52	5
	流行性感冒	常見	5	1*
血液與淋巴系統疾患	嗜中性白血球減少症	極常見	44	37
	血小板減少症		37	23
	貧血		31	16
	淋巴球減少症		10	8
神經系統疾患	周邊感覺神經病變	極常見	20	2*
	頭痛	極常見	10	<1*
心臟疾患	心房纖維顫動	常見	3	1
呼吸道、胸腔與縱膈疾患	咳嗽†	極常見	31	<1*
	呼吸困難†		22	3
胃腸道疾患	腹瀉	極常見	34	4
	噁心		22	1*
	嘔吐		15	1*
肌肉骨骼與結締組織疾患	肌肉痙攣	極常見	18	<1*
全身性疾患與投藥部位症狀	疲倦	極常見	34	5
	發燒		20	1*
	周邊水腫		19	1*
外傷、中毒與手術併發症	輸注相關反應‡	極常見	45	6*

† 表示多種定義名詞的分組

* 無第4級反應

‡ 輸注相關反應包含多種研究者判定與輸注有關的症狀，參見下文

輸注相關反應

在臨床試驗中(單一療法與合併療法，N=820)，在第一次輸注 DARZALEX 期間，任何等級之輸注反應的發生率為45%，在第二次輸注期間為2%，在後續輸注期間為3%。只有不到1%的患者在第二次輸注或後續輸注期間發生第3級輸注相關反應。

發生輸注相關反應的中位時間為1.4小時(範圍：0.02至72.8小時)。需要中斷輸注的發生率為42%。第一次、第二次及後續輸注的中位輸注時間分別為7、4.3及3.5小時。嚴重的(第3級)輸注相關反應包括支氣管痙攣、呼吸困難、喉頭水腫、肺水腫、缺氧及高血壓。其他不良輸注相關反應(任何等級，≥5%)包括鼻充血、咳嗽、寒顫、喉嚨刺激、嘔吐及噁心。

感染

在接受 DARZALEX 合併療法治療的患者中，曾有於使用 DARZALEX 合併療法治療後報告發生第3或4級感染的報告(DVd：21%，Vd：19%；DRd：27%，Rd：23%；DPd：28%)。在各項試驗中，最常見報告的嚴重(第3或4級)感染，有2%至5%的患者發生肺炎。在各項試驗中，有0.8%至2%的患者發生致命性感染，主要為肺炎及敗血症所致。

溶血

理論上有發生溶血的理論風險。在臨床試驗與上市後安全性監視資料中將會持續監視是否出現此項安全訊號。

藥品可疑不良反應通報

在藥品獲得許可上市之後，通報藥品可疑不良反應是極為重要的一環，這樣可以持續監視藥品的效益/風險平衡狀況。請醫療保健專業人員透過國家通報系統通報任何可疑的不良反應。

4.9 過量

症狀與徵兆

在臨床試驗中並無任何藥物過量的經驗，有一項臨床試驗曾靜脈投予高達24毫克/公斤的劑量。

治療

Daratumumab 過量並無任何已知的特定解毒劑。如果發生過量，應監視患者是否出現任何不良反應的徵兆或症狀，並立即施以適當的症狀治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

藥物治療分類：抗腫瘤藥，單株抗體，ATC代碼：L01XC24

作用機轉

Daratumumab是一種會與高度表現於多發性骨髓瘤細胞表面，也會以不同程度表現於其他細胞類型和組織上之CD38蛋白結合的IgG1κ人類單株抗體(mAb)。CD38蛋白具有多種功能，如透過受體調節的黏附作用、傳訊作用及酵素活性。

Daratumumab已證實可強力抑制表現CD38之腫瘤細胞的體內生長作用。根據體外研究，daratumumab可利用多種作用機轉以誘發表現CD38之腫瘤細胞死亡。這些研究顯示，daratumumab可透過補體依賴性細胞毒性作用、抗體依賴性細胞所媒介的細胞毒性作用，以及抗體依賴性細胞的吞噬作用，對表現CD38的惡性腫瘤產生作用。骨髓衍生性抑制細胞的某一亞群(CD38+MDSCs)、調節性T細胞(CD38+ T_{regs})及B細胞(CD38+ B_{regs})也會因daratumumab所媒介的細胞溶解作用而減少。T細胞(CD3+、CD4+與CD8+)也已知會表現CD38。曾在使用daratumumab治療的患者周邊全血與骨髓中觀察到CD4+與CD8+ T細胞絕對計數及淋巴球百分比增加的現象。此外，T細胞受體DNA定序分析的結果顯示，在使用daratumumab治療後，T細胞增殖情形有所增加的現象，這表示此藥可能具有免疫調節作用，可能會促成臨床反應。

體外試驗顯示，daratumumab在Fc所媒介的交叉連結作用之後會誘發細胞凋亡。此外，daratumumab可調節CD38酵素的活性，抑制環化酶的活性及刺激水解酶的活性。目前尚未充分了解這些體外作用在臨床上的意義，以及對腫瘤生長的影響。

藥效學作用

天然殺手(NK)細胞與T細胞計數

NK細胞已知會高度表現CD38，並易對daratumumab所媒介的細胞溶解作用具有敏感性。曾在使用daratumumab治療的患者周邊全血與骨髓中觀察到總NK細胞(CD16+CD56+)與活化NK細胞(CD16+CD56^{dim})絕對計數與百分比降低的現象。不過，NK細胞的基準值並未顯示出與臨床反應之間有關聯性。

免疫原性

曾針對使用daratumumab單一療法(n=199)與合併療法(n=299)治療的患者於治療期間及治療結束後的多個時間點評估是否對daratumumab產生抗治療藥物抗體反應。在開始使用daratumumab治療之後，單一療法組並無任何患者在抗daratumumab抗體試驗中呈現陽性反應，合

併療法組則有2位(0.7%)患者呈現陽性反應，有1位合併療法組患者表現出短暫性的中和性抗daratumumab抗體。

不過，在有daratumumab濃度下，所採用的分析法在偵測抗daratumumab抗體方面有其限制，因此，可能並無法可靠地評估抗體生成的發生率。

臨床療效與安全性

單一療法

使用DARZALEX單一療法的臨床療效與安全性已在兩項開放性試驗MMY2002與GEN501中獲得證實。

試驗MMY2002的研究對象為先前至少已接受3種療法(包括一種蛋白酶體抑制劑與一種免疫調節劑)，或先前曾對蛋白酶體抑制劑與免疫調節劑產生雙重抗藥性(double refractory to a protease inhibitor and an immunomodulatory agent)之復發性與難治性成人患者，共有106位復發性或難治性多發性骨髓瘤患者接受16毫克/公斤之DARZALEX的治療，直到出現疾病惡化的現象為止。患者的中位年齡為63.5歲(範圍：31至84歲)，有11%的患者≥75歲，有49%為男性，並有79%為白種人。患者先前曾接受之治療的中位數為5種。有80%的患者先前曾接受自體幹細胞移植(ASCT)。先前的治療包括bortezomib (99%)、lenalidomide (99%)、pomalidomide (63%)與carfilzomib (50%)。在基礎期時，有97%的患者對最後一線治療呈現難治性，有95%對蛋白酶體抑制劑(PI)與免疫調節劑皆呈現難治性，77%對烷化劑呈現難治性，63%對pomalidomide呈現難治性，並有48%對carfilzomib呈現難治性。

以獨立審查委員會(IRC)評估結果為依據之預設中期分析的療效結果如表5所示。

表5：試驗MMY2002中由IRC進行評估的療效相關結果

療效評估指標	DARZALEX 16毫克/公斤 N=106
整體療效反應率¹(ORR：sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29.2) (20.8, 38.9)
嚴格完全療效反應(sCR) [n (%)]	3 (2.8)
完全療效反應(CR) [n]	0
極佳部分療效反應(VGPR) [n (%)]	10 (9.4)
部分療效反應(PR) [n (%)]	18 (17.0)
臨床效益率(ORR+MR) [n (%)]	36 (34.0)
療效反應的中位持續時間[月(95% CI)]	7.4 (5.5, NE)
達到療效反應的中位時間[月(範圍)]	1 (0.9, 5.6)

¹ 主要療效評估指標(國際骨髓瘤工作小組標準)

CI=信賴區間；NE=無法估算；MR=微小療效反應

在試驗MMY2002中，不論先前接受何種類型的抗骨髓瘤療法，整體療效反應率(ORR)都大致相當。

在中位追蹤時間為14.7個月的最新存活資料中，中位整體存活期(OS)為17.5個月(95% CI：13.7，無法估算)。

在試驗GEN501中，有42位復發性或難治性多發性骨髓瘤患者接受16毫克/公斤之DARZALEX的治療，直到出現疾病惡化的現象為止。患者的中位年齡為64歲(範圍：44至76歲)，有64%為男性，並有76%為白種人。試驗中的患者先前曾接受之治療的中位數為4種，有74%的患者先前曾接受ASCT。先前的治療包括bortezomib (100%)、lenalidomide (95%)、pomalidomide (36%)與carfilzomib (19%)。在基礎期時，有76%的患者對最後一線治療呈現難治性，有64%對PI與IMiD皆呈現難治性，60%對烷化劑呈現難治性，36%對pomalidomide呈現難治性，並有17%對carfilzomib呈現難治性。

預設中期分析的結果顯示，使用16毫克/公斤的daratumumab治療可達到ORR 36%，CR 5%及VGPR 5%的效果。達到療效反應的中位時間為1個月(範圍：0.5至3.2個月)。療效反應的中位持續期間並未達到(95% CI：5.6個月，無法估算)。

在中位追蹤時間為15.2個月的最新存活資料中，中位OS並未達到(95% CI：19.9個月，無法估算)，並有74%的受試者仍然存活。

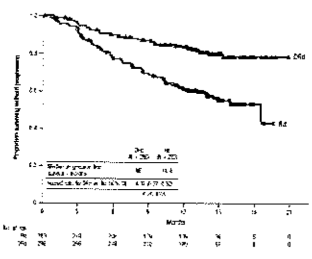
與lenalidomide合併治療

試驗MMY3003是一項針對先前曾接受至少1種療法治療的復發性或難治性多發性骨髓瘤患者比較使用DARZALEX 16毫克/公斤合併lenalidomide與低劑量dexamethasone (DRd)治療和使用lenalidomide與低劑量dexamethasone (Rd)治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照第三期試驗。Lenalidomide (在重複28天[4週]週期的第1-21天，每天一次口服25毫克)係與低劑量dexamethasone 40毫克/週(對>75歲或身體質量指數[BMI]<18.5的患者，則將劑量降低至20毫克/週)合併給予。在輸注DARZALEX的日子，將20毫克dexamethasone當作輸注前用藥給與，其餘劑量則在輸注後的次日給予。這兩組皆持續進行治療至出現疾病惡化的現象或出現無法接受的毒性作用為止。

共有569位患者接受隨機分組：有286位被分配至DRd組，有283位被分配至Rd組。DARZALEX組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。患者的中位年齡為65歲(範圍：34至89歲)，並有11%為≥75歲。大部份患者(86%)先前都曾接受PI治療，有55%的患者先前曾接受IMiD治療，包括18%先前曾接受lenalidomide治療的患者，並有44%的患者先前曾接受PI與IMiD的治療。在基礎期時，有27%的患者對最後一線治療呈現難治性，有18%的患者僅對PI呈現難治性，並有21%對bortezomib呈現難治性。對lenalidomide治療無效的患者都被排除於本項試驗之外。

試驗MMY3003顯示，DRd組中的無惡化存活期(PFS)有較Rd組改善的現象；DRd組並未達到中位PFS，Rd組的中位PFS則為18.4個月(風險比率[HR]=0.37；95% CI：0.27，0.52；p<0.0001)，這表示在使用DRd治療的患者中，疾病惡化或死亡的風險降低了63% (參見圖1)。

圖1：試驗MMY3003的PFS Kaplan-Meier曲線



試驗MMY3003的其他療效相關結果如表6所示。

表6：試驗MMY3003的其他療效相關結果

療效反應可評估的患者人數	DRd (n=281)	Rd (n=276)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92.9)	211 (76.4)
p值ᵃ	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	51 (18.1)	20 (7.2)
完全療效反應(CR)	70 (24.9)	33 (12.0)
極佳部分療效反應(VGPR)	92 (32.7)	69 (25.0)
部分療效反應(PR)	48 (17.1)	89 (32.2)
達到療效反應的中位時間[月(95% CI)]	1.0 (1.0, 1.1)	1.3 (1.1, 1.9)
療效反應的中位持續時間[月(95% CI)]	NE (NE, NE)	17.4 (17.4, NE)
MRD陰性率(95% CI)ᵇ (%)	22.8 (18.0, 28.1)	4.7 (2.5, 7.9)
勝算比率與95% CIᶜ	6.03 (3.22, 11.28)	
P值ᵈ	<0.0001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethasone；Rd=lenalidomide-dexamethasone；MRD=微量殘存疾病；CI=信賴區間；NE=無法估算

ᵃ Cochran Mantel-Haenszel卡方檢定所得的p值。

ᵇ 以意圖治療族群為基礎，且閾值為10^{-4}

ᶜ 採用共同勝算比率之Mantel-Haenszel估算值。勝算比率>1表示有利於DRd。

ᵈ 費雪精確檢定所得的p值。

本項分析尚未達到中位OS。整體中位追蹤時間為13.5個月，OS方面的風險比率為0.64 (95% CI：0.40，1.01；p=0.0534)。

與bortezomib合併治療

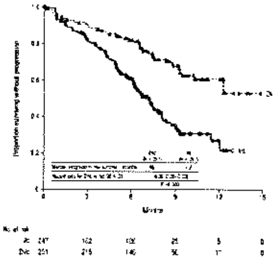
試驗MMY3004是一項針對先前曾接受至少1種療法治療之復發性或難治性多發性骨髓瘤患者比較使用DARZALEX 16毫克/公斤合併bortezomib與dexamethasone (DVd)治療和使用bortezomib與dexamethasone (Vd)治療之結果的開放性、隨機、活性藥物對照第三期試驗。

Bortezomib的投藥方式為在重複的21天(3週)治療週期中，連續2週每週2次(第1、4、8及第11天)以SC注射或IV輸注的方式投予1.3毫克/平方公尺體表面積的劑量，共進行8個週期。在8個bortezomib週期中，dexamethasone係於每個週期的第1、2、4、5、8、9、11及第12天口服投予，劑量為20毫克(對>75歲、BMI<18.5、糖尿病控制不良或先前對類固醇療法無法耐受的患者，則將劑量降低至20毫克/週)。在輸注DARZALEX的日子，將20毫克dexamethasone當作輸注前用藥給與，持續投予DARZALEX，直到出現疾病惡化的現象或無法接受的毒性作用為止。

共有498位患者接受隨機分組；有251位被分配至DVd組，有247位被分配至Vd組。DARZALEX組與對照組的基礎人口統計學特性與疾病特性都大致相當。患者的中位年齡為64歲(範圍：30至88歲)，並有12%為≥75歲。有69%的患者先前曾接受PI治療(66%曾接受bortezomib治療)，有76%的患者先前曾接受IMiD治療(42%曾接受lenalidomide治療)。在基礎期時，有32%的患者對最後一線治療呈現難治性，有33%的患者僅對IMiD呈現難治性，並有28%對lenalidomide呈現難治性。對bortezomib治療無效的患者都被排除於本項試驗之外。

試驗MMY3004顯示，DVd組中的PFS有較Vd組改善的現象；DVd組並未達到中位PFS，Vd組的中位PFS則為7.2個月(HR [95% CI]：0.39 [0.28，0.53]；p值<0.0001)，這表示在使用DVd治療的患者中，疾病惡化或死亡的風險較Vd組降低了61% (參見圖2)。

圖2：試驗MMY3004的PFS Kaplan-Meier曲線



試驗MMY3004的其他療效相關結果如表7所示。

表7：試驗MMY3004的其他療效相關結果

療效反應可評估的患者人數	DVd (n=240)	Vd (n=234)
整體療效反應(sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82.9)	148 (63.2)
P值ᵃ	<0.0001	
嚴格完全療效反應(sCR)	11 (4.6)	5 (2.1)
完全療效反應(CR)	35 (14.6)	16 (6.8)

極佳部分緩解反應(VGPR)	96 (40.6)	47 (20.1)
部分緩解反應(PR)	57 (23.1)	80 (34.2)
達到緩解反應的中位時間[月(範圍)]	0.9 (0.8, 1.4)	1.6 (1.5, 2.1)
緩解反應的中位持續時間[月(95% CI)]	NE (11.5, NE)	7.9 (6.7, 11.3)
MRD 陰性率(95% CI)^b	7.5(4.5, 11.6)	1.7(0.5, 4.3)
勝算比與 95% CI^c	4.92(1.60, 15.17)	
P 值^d	0.0036	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexamethasone；Vd=bortezomib-dexamethasone；MRD=微量殘存疾病；CI=信賴區間；NE=無法估算。

- a Cochran Mantel-Haenszel 卡方檢定的 p 值。
- b [illegible]，閾值為 10^{-4}。
- c [illegible]
- d 費雪精確檢定的 p 值。

本研究分析時尚未達到中位 OS，整體中位追蹤時間為 7.4 個月(95% CI：0.0，14.9)。OS 危險比為 0.77 (95% CI：0.47，1.26；p=0.2975)。

心臟電生理學
Daratumumab 是一種大型蛋白質，因此與離子通道直接產生交互作用的可能性極低。在一項開放性臨床試驗(GEN501)中針對 83 位復發性或難治性多發性骨髓瘤患者接受 daratumumab (4 至 24 毫克/公斤)輸注評估 daratumumab 對 QTc 間隔的影響。線性混合 PK-PD 分析結果顯示，在 daratumumab C_{max} 之下，平均 QTcF 間隔並無大幅延長(亦即超過 20 毫秒)的現象。

5.2 藥物動力學特性

針對復發性或難治性多發性骨髓瘤患者評估靜脈輸注 0.1 毫克/公斤至 24 毫克/公斤(其中包括建議的 16 毫克/公斤劑量)後之 daratumumab (單一療法)的藥物動力學(PK)表現。[illegible] daratumumab [illegible] daratumumab 的藥動特性，並評估各種共變數對 daratumumab 在多發性骨髓瘤患者體內之藥動特性的影響。族群藥動分析共包含 223 位接受 DARZALEX 單一療法治療的患者(其中有 150 位受試者接受 16 毫克/公斤的劑量)。

在 1 至 24 毫克/公斤的劑量範圍內，投予第一劑之後的最高血清濃度(C_{max})的增加大約與劑量成正比，分布體積則與血漿之初始分布空間一致。在每週一次給藥的最後一次輸注之後，C_{max} 的增加與劑量呈現大於正比的關係，這些符合目標媒介性藥物的特性。AUC 的增加與劑量呈大於正比的關係，而清除率(CL)會隨劑量增加而降低。這些觀察結果顯示，在較高的劑量下，CD38 可能會達到飽和狀態，之後，目標媒介性廓清作用的影響便會降至最低，而 daratumumab 的廓清率也會趨近於內源性 IgG1 的線性廓清率。廓清率也會隨著多次給藥而降低，這可能與腫瘤負荷降低有關。

終端半衰期($t_{1/2}$)會隨劑量增加和重複給藥而延長。投予第一劑 16 毫克/公斤的劑量之後，daratumumab 的平均估計終端半衰期(標準差[SD])為 9 (4.3)天。投予最後一劑 16 毫克/公斤的劑量之後，daratumumab 的估計終端半衰期會延長，但並無足夠的資料可據以進行可靠的估計。根據族群藥動分析的結果，與非特異性線性廓清作用有關的平均半衰期(SD)約為 18 (9)天；這是在目標媒介性廓清作用完全飽和且重複投予 daratumumab 的情況下可能預期的終端半衰期。

依照建議的單一療法時程及 16 毫克/公斤的劑量給藥，在每週一次之投藥期結束時的平均血清 C_{max} (SD)為 915 (410.3) μg/mL，比第一次輸注後高出約 2.9 倍。在每週一次之投藥期結束時的平均給藥前(谷值)血清濃度(SD)為 573 (331.5) μg/mL。

根據針對 daratumumab 單一療法所進行之族群藥動分析的結果，daratumumab 會在每 4 週一次之投藥模式約 5 個月後(第 21 次輸注時)達到穩定狀態，穩定狀態下之 C_{max} 與投予第一劑後之 Cmax 的平均比值(SD)為 1.6 (0.5)。平均中央分布體積(SD)為 56.98 (18.07)毫升/公斤。

另外針對在四項臨床試驗中接受各種不同 daratumumab 合併療法治療的多發性骨髓瘤患者(694 位患者，其中有 684 位接受 daratumumab 16 毫克/公斤的治療)進行族群藥動分析。推衍單一療法與合併療法之後的 daratumumab 濃度時間曲線大致相同。在合併療法中，與線性廓清作用相關的平均估計終端半衰期(SD)約為 23 (12)天。

根據族群藥動分析的結果，對 daratumumab 的廓清率而言，體重是一個具統計意義的共變數。因此，以體重為基礎的投藥方式對多發性骨髓瘤患者而言是一項適當的投藥策略。

特殊族群

年齡與性別
根據針對接受 daratumumab 單一療法之患者所進行的族群藥動分析，年齡(範圍：31-84 歲)並不會對 daratumumab 的藥動特性產生臨床上重要的影響，且在較年輕(年齡<65 歲，n=127)與較年長(年齡≥65 歲，n=96；年齡≥75 歲，n=18；年齡≥85 歲，n=0)的患者之間，daratumumab 的暴露量大致相當。和單一療法一樣，在針對接受合併療法治療之患者所進行的族群藥動分析中，也未發現年齡會對 daratumumab 的暴露量造成任何臨床上重要的影響。在較年輕(年齡<65 歲，n=352；或年齡<75 歲，n=630)與較年長(年齡≥65 歲，n=342；或年齡≥75 歲，n=64)的受試者之間，暴露量的差異在 6%之內。

在族群藥動分析中，性別並未對 daratumumab 的暴露量造成臨床上相關程度的影響

腎功能不全
目前尚未針對腎功能不全的患者進行過正式的 daratumumab 研究。曾針對接受 daratumumab 單一療法治療之患者依據原先的腎功能資料進行族群藥動分析，包括 71 位腎功能正常(肌酸酐廓清率[CRCL]≥90 毫升/分鐘)的患者、78 位輕度腎功能不全(CRCL<90 但≥60 毫升/分鐘)的患者、68 位中度腎功能不全(CRCL<60 但≥30 毫升/分鐘)的患者，以及 6 位重度腎功能不全或末期腎病(CRCL<30 毫升/分鐘)的患者。在腎功能不全的患者與腎功能正常的患者之間，在 daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異。另一項針對接受合併療法之患者所進行的族群藥動分析也顯示，腎功能不全的患者(輕度，n=264；中度，n=166；重度，n=12)與腎功能正常的患者(n=251)在 daratumumab 的暴露量方面並無任何臨床上重要的差異

肝功能不全
目前尚未針對肝功能不全的患者進行過正式的 daratumumab 研究。肝功能的變化不太可能會對 daratumumab 的排除造成任何影響，因為 IgG1 分子(如 daratumumab)並不會透過肝臟途徑代謝。
針對接受 daratumumab 單一療法之患者所進行的族群藥動分析包含 189 位肝功能正常的患者(總膽紅素[TB]與天冬胺酸轉胺酶[AST]≤正常值上限[ULN])與 14 位輕度肝功能不全的患者(TB 介於 1.0 倍至 1.5 倍 ULN 或 AST>ULN)。在輕度肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，在 daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異。另一項針對接受各種不同 daratumumab 合併療法之多發性骨髓瘤患者所進行的族群藥動分析也包含 598 位肝功能正常的患者、83 位輕度肝功能不全的患者，以及 5 位中度(TB>1.5 倍至 3.0 倍 ULN)或重度(TB>3.0 倍 ULN)肝功能不全的患者。在肝功能不全的患者與肝功能正常的患者之間，daratumumab 的暴露量方面並未發現任何臨床上重要的差異

種族
根據針對 daratumumab 單一療法治療所進行的族群藥動分析，白人(n=197)與非白人(n=26)受試者中的 daratumumab 暴露量大致相當。在另一項針對接受合併療法治療之多發性骨髓瘤患者所進行的族群藥動分析中，白人(n=558)與非白人(n=136)受試者中的 daratumumab 暴露量也大致相當。

5.3 臨床前的安全性資料

毒理學方面的資料係來自針對黑猩猩投予 daratumumab 及針對食蟹獼猴投予替代性抗 CD38 抗體的研究。目前並未進行過慢性毒性試驗。

致癌性與致突變性
目前尚未進行過任何評估 daratumumab 之致癌性的動物研究。

生殖毒性
目前尚未進行過評估 daratumumab 對生殖或胎兒發育之可能影響的動物研究。

生育力
目前尚未進行過任何確定本品對雄性或雌性之生育力可能影響的動物研究。

6 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Glacial acetic acid
Mannitol
Polysorbate 20
Sodium acetate trihydrate
Sodium chloride
Water for injection

6.2 不相容性

除了第 6.6 節中所提及的藥品之外，本品不可與其他藥品混合使用。

6.3 保存期

未開封的小瓶
請見外盒標示。

稀釋之後
從微生物學的觀點來看，除非開封/稀釋的方法能夠排除發生微生物污染的風險，否則應立即使用。如未立即使用，使用者須負責控制使用中的保存時間與條件，在避光之冷藏狀態下(2°C-8°C)不可超過 24 小時，之後在室溫(20°C-25°C)及室內光線下不可超過 15 小時(包括輸注時間)。

6.4 特殊貯存注意事項

請存放於冷藏室(2°C-8°C)。
切勿冷凍。
請置於原包裝中貯存，以避免光線照射。

本品經稀釋後的貯存條件請參見第 6.3 節。

6.5 容器的材質與內容物

5 毫升濃縮液，裝於第 I 型玻璃製小瓶中，附彈性體瓶塞，鋁封及可掀式瓶蓋，內含 100 毫克 daratumumab。包裝規格為 1 支小瓶裝。
20 毫升濃縮液，裝於第 I 型玻璃製小瓶中，附彈性體瓶塞，鋁封及可掀式瓶蓋，內含 400 毫克 daratumumab。包裝規格為 1 支小瓶裝。

6.6 處置及其他操作的特殊注意事項

本品僅供單次使用。
請依下列指示以無菌技術製備輸注溶液：

- 依據患者的體重計算所需要的劑量(毫克)、DARZALEX 溶液的總體積(毫升)，以及所需要的 DARZALEX 瓶數。
- 檢視 DARZALEX 溶液為無色至黃色，並應呈現澄清至乳白色，如果出現不透明粒子、變色或有其他異物粒子，切勿使用。
- 以無菌技術自輸注袋/輸注容器中移除與所需要之 DARZALEX 溶液體積相等的 0.9% 氯化鈉。
- 抽取所需要的 DARZALEX 溶液量，將其加入含有 0.9% 氯化鈉的輸注袋/輸注容器中，稀釋至適當的體積(參見第 4.2 節)。輸注袋/輸注容器的材質必須為聚氯乙烯(PVC)、聚丙烯(PP)、聚乙烯(PE)或聚烯烴混合物(PP+PE)。應於適當的無菌條件下進行稀釋。任何殘留於小瓶中的未使用部份都應予以丟棄。
- 輕輕翻轉輸注袋/輸注容器，使溶液混合均勻。切勿振搖。
- 投藥之前，應目視檢查注射用藥品中是否有異物粒子或變色的現象。稀釋後的溶液可能會產生非常微小的半透明至白色的蛋白質顆粒，因為 daratumumab 是一種蛋白質。如果發現肉眼可見的不透明粒子、變色現象或其他異物，切勿使用。
- 因為 DARZALEX 並不含防腐劑，因此，應在室溫(20°C-25°C)及室內光線下，於稀釋後的 15 小時內(包含輸注時間)完成投藥。
- 若未立即使用，在投藥之前，稀釋後的溶液可在冷藏狀態(2°C-8°C)下最多保存 24 小時。切勿冷凍。
- 應使用具有流量調節器及含無菌、無熱原、低蛋白結合性、聚醚碸(PES)濾膜之管線內濾器(孔徑 0.22 或 0.2 微米)的輸注組套投予稀釋後的溶液。必須使用聚胺酯(PU)、聚丁二烯(PBD)、PVC、PP 或 PE 的投藥組套。
- 切勿將 DARZALEX 與其他藥品經由同一條靜脈輸注管線同時輸注。
- 切勿保存任何未使用的輸注溶液以供再次使用。任何未使用的藥品或廢棄物都應依照當地規定處理。

原液製造廠：(1) Biogen Inc. (BIIB) (Stages 1-5b)
(2) Janssen Sciences Ireland UC (Stages 6-11)
廠　址：(1) 5000 Davis Drive, Research Triangle Park, NC 27709-4627, USA
(2) Barnahely, Ringaskiddy, Co. Cork, Ireland

[100 毫克/5 毫升包裝及 400 毫克/20 毫升包裝]：
製造廠：
(1) Cilag A.G
(2) Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG
廠　址：

(1) Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland
(2) Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Germany
包裝廠：Cilag A.G
廠　址：Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Switzerland

藥　商：嬌生股份有限公司
地　址：台北市敦化南路二段319號10樓
電　話：0800-211-655

版　本：EUPI Jul 2017_v1801