

Новое измерение эффективности в терапии множественной миеломы

Влияние препарата ДАРЗАЛЕКС
на результаты серологических
исследований

Способы устранения влияния препарата ДАРЗАЛЕКС на результаты серологических реакций

Рекомендовано использование различных методов устранения влияния препарата ДАРЗАЛЕКС на результаты исследований перед трансфузиями эритроцитов

До назначения препарата ДАРЗАЛЕКС



Фенотипирование



Непрямая проба Кумбса с обработкой ДТТ (дтитотреитолом)* эритроцитов донора



Генотипирование

Результаты фенотипирования антигенов эритроцитов, проведённого до начала лечения препаратом ДАРЗАЛЕКС, могут дополнять результаты методов типирования крови, рекомендованных к применению во время назначения препарата ДАРЗАЛЕКС

До назначения препарата ДАРЗАЛЕКС возможно расширенное фенотипирование антигенов эритроцитов крови¹

- ▶ Пациенту выдаётся идентификационная карточка пациента, включающая результаты первоначального скрининга антиэритроцитарных антител
- ▶ Пациентов необходимо проинструктировать, чтобы они при поступлении в стационар предоставляли карточку врачу или персоналу отделения переливания крови, если им необходима трансфузия. Иначе выдача необходимых для переливания донорских эритроцитов может быть отложена

В случае если пациент, нуждающийся в переливании донорских эритроцитов, получает ДАРЗАЛЕКС, возможно проведение:

- ▶ Непрямой пробы Кумбса с обработкой эритроцитов ДТТ*
- ▶ Генотипирования

* ДТТ не зарегистрирован в РФ для проведения лабораторных исследований в рутинной клинической практике.

ДАРЗАЛЕКС приводит к положительному результату непрямого антиглобулинового теста

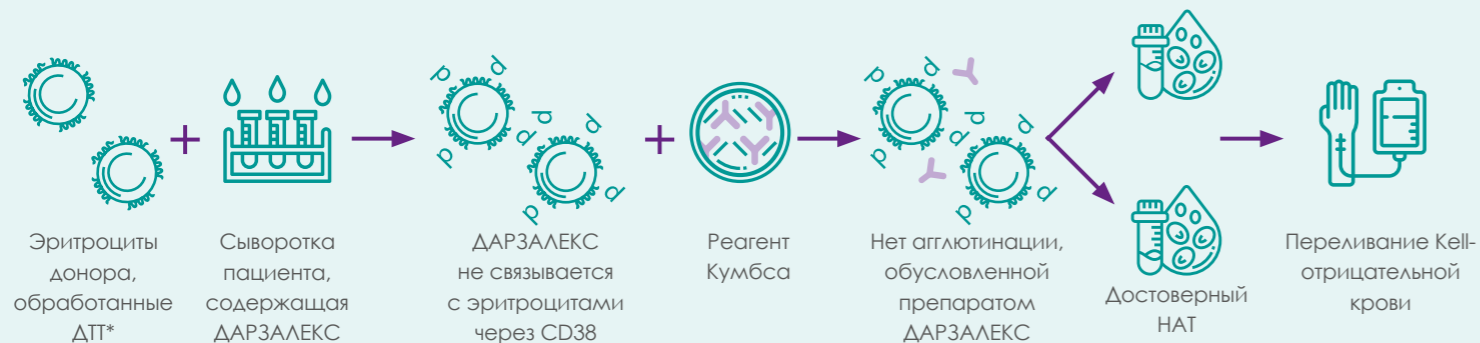
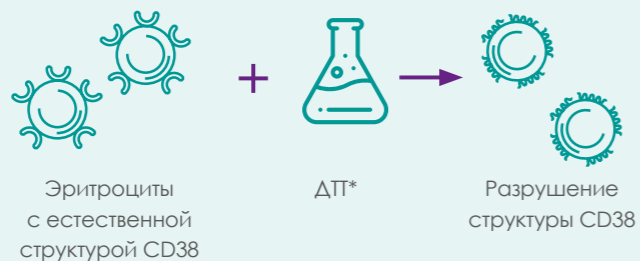
Типичный не прямой антиглобулиновый тест у пациентов, получающих ДАРЗАЛЕКС



ДАРЗАЛЕКС
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

- Это человеческое моноклональное антитело для лечения множественной миеломы²
- Связывается с CD38², белком, который в небольшом количестве экспрессируется на поверхности эритроцитов³⁻⁵
- Связываясь с эритроцитами, искажает результаты НАТ, включая скрининг антител и пробу на совместимость эритроцитов донора и сыворотки реципиента

Обработка эритроцитов донора ДТТ* перед проведением непрямой пробы Кумбса



► Обработка эритроцитов реагентом дитиотреитолом (ДТТ*) препятствует связыванию с ними препарата ДАРЗАЛЕКС, что позволяет проводить скрининг антител или пробу на индивидуальную совместимость, протокол Charuy, et al⁶

► Донорские эритроциты для переливания пациентам, принимающим ДАРЗАЛЕКС, могут быть подобраны с использованием пробы на индивидуальную

совместимость (непрямая проба Кумбса) после предварительной обработки эритроцитов донора ДТТ*

► Так как антиген К (KEL1) системы Kell также чувствителен к воздействию ДТТ*, пациентам, получающим ДАРЗАЛЕКС, для трансфузии подбираются К-отрицательные донорские эритроциты

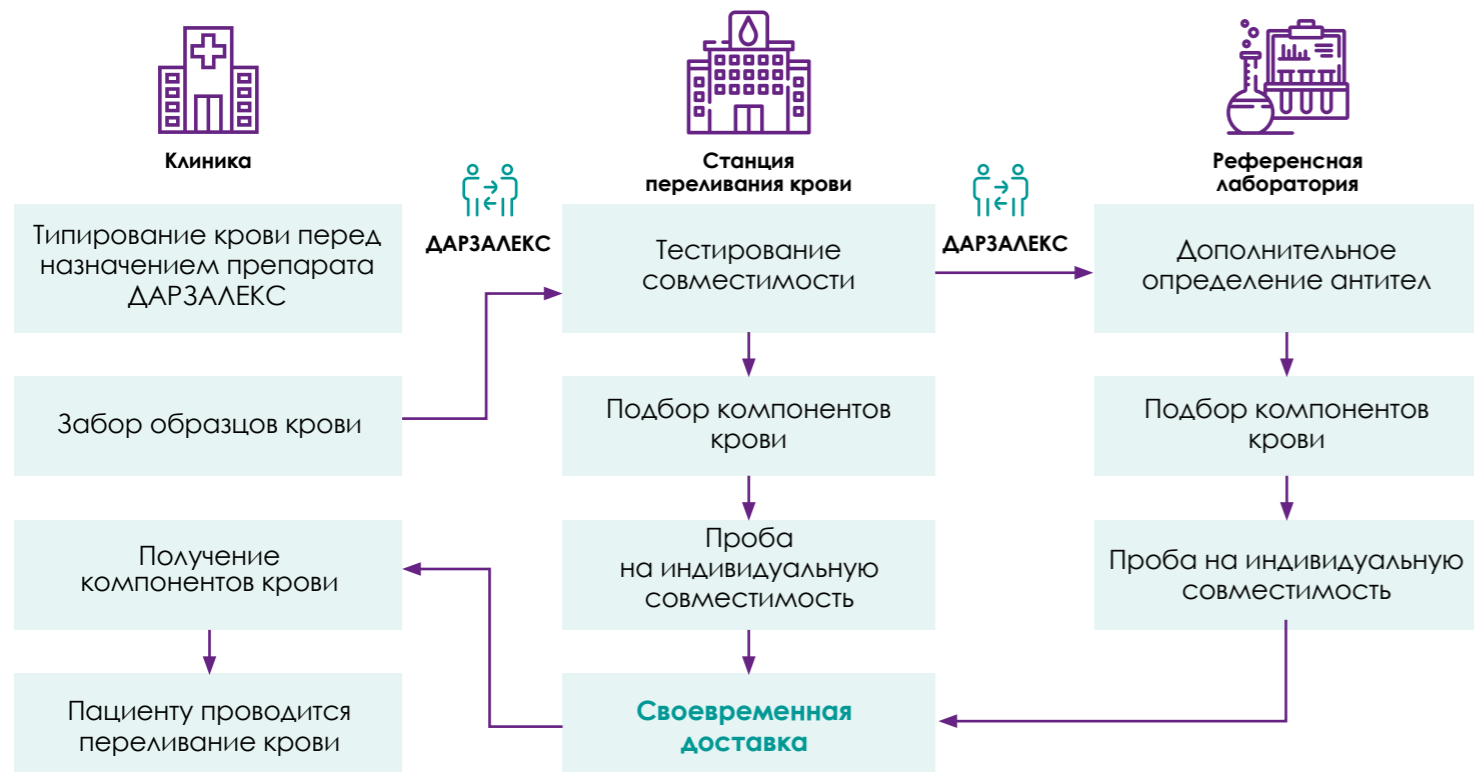
Фенотипирование антигенов эритроцитов

► Фенотипирование – определение антигенов эритроцитов с использованием моно- или поликлональных антител препарата ДАРЗАЛЕКС. Экспрессия антигенов не меняется с течением времени

► Приказ Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении Правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов» регулирует в т.ч. обследование крови реципиента (больного), а также тестирование совместимости крови донора и реципиента (далее – Правила)⁷

► Согласно Правилам, обязательное определение фенотипа по антигенам системы Rh – D, C, c, E, e и Sw, а также системы Kell – K и k должно проводиться практически у всех групп пациентов. При выявлении у реципиента антиэритроцитарных антител осуществляется... в) индивидуальный подбор доноров крови и эритроцитов с проведением непрямого антиглобулинового теста или его модификации с аналогичной чувствительностью

Помощь в предотвращении задержки при необходимости переливания компонентов крови пациенту, получающему ДАРЗАЛЕКС

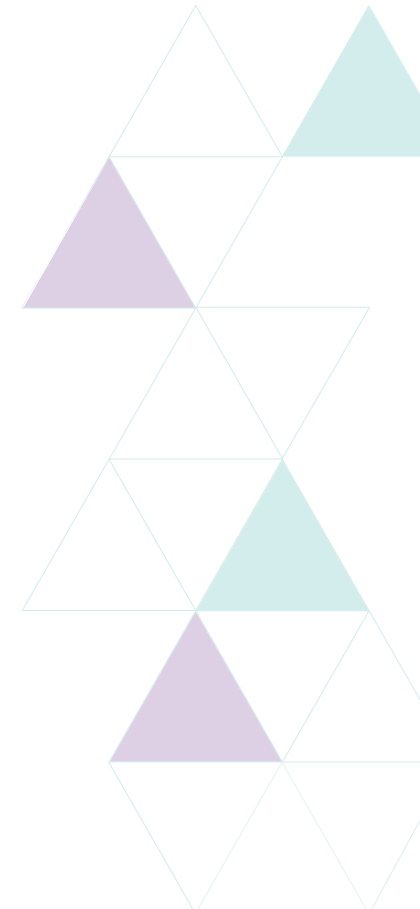


У пациентов, принимающих ДАРЗАЛЕКС, перед переливанием компонентов крови необходимо использование методов, позволяющих снизить влияние препарата на результаты серологических исследований



Точка взаимодействия

- ▶ Если не будут предприняты меры для снижения влияния препарата ДАРЗАЛЕКС на результаты исследований, может произойти задержка в предоставлении компонентов крови для переливания
- ▶ Подбор компонентов крови для переливания пациентам, находящимся на терапии препаратом ДАРЗАЛЕКС, возможен на основании протоколов, описанных в литературе^{6,8} или с использованием данных генотипирования⁹
- ▶ Методы устранения влияния препарата ДАРЗАЛЕКС на результаты серологических исследований должны быть использованы до того момента, когда будет наблюдаться неспецифическая панагглютинация



Влияние препарата ДАРЗАЛЕКС на результаты серологических исследований можно устранить:



▶ На сегодняшний день не зарегистрировано клинически значимых проявлений гемолиза у пациентов, получающих ДАРЗАЛЕКС, и не отмечалось трансфузионных реакций у пациентов, нуждающихся в переливании крови

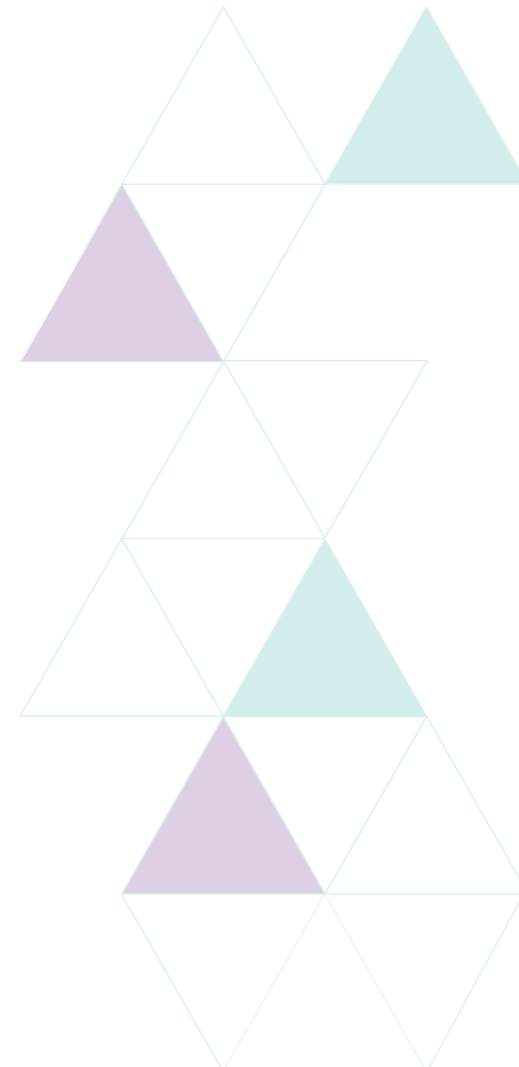
▶ ДАРЗАЛЕКС не влияет на определение антигенов систем АВО и резус

▶ Если потребуется экстренное переливание, совместимые по системам АВО и резус эритроциты могут быть предоставлены в соответствии с обычной практикой станции переливания крови, без проведения процедуры индивидуального подбора

▶ Профиль антигенной совместимости пациента, определённый до начала терапии препаратом ДАРЗАЛЕКС, обозначен в идентификационной карточке пациента

Источники информации:

1. Hannon J.L., Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. *Transfusion*. 2015; 55(11): 2770.
2. de Weers M., Tai Y.T., van der Veer M.S., et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J. Immunol*. 2011; 186(3): 1840–1848.
3. Albeniz I., Demir O., Türker-Sener L., Yalcintepe L., Nurten R., Bermek E. Erythrocyte CD38 as a prognostic marker in cancer. *Hematology*. 2007; 12(5): 409–414.
4. Mehta K., Shahid U., Malavasi F. Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J*. 1996; 10(12): 1408–1417.
5. Zocchi E., Franco L., Guida L., et al. A single protein immunologically identified as CD38 displays NAD⁺glycohydrolase, ADP-ribosyl cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase activities at the outer surface of human erythrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1993; 196(3): 1459–1465.
6. Chapuy C.I., Nicholson R.T., Aguad M.D., et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015; 55(6 Pt 2): 1545–1554.
7. Приказ Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении Правил клинического использования донорской крови и (или) её компонентов».
8. Oostendorp M., Lammers van Bueren J.J., Doshi P., et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015; 55(6 Pt 2): 1555–1562.
9. Hannon J.L., Caruk B., Clarke G. Serological Findings Related to Treatment with a Human Monoclonal Antibody (Daratumumab) in Patients with Advanced Plasma Cell Myeloma. 2014.



Краткая инструкция по препарату Дарзалекс

Регистрационный номер: ЛП-004367; **Торговое название препарата:** Дарзалекс; **МНН:** даратумумаб; **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий; **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевые препараты, моноклональные антитела. **Показания к применению.** Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток. Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предыдущую линию терапии. Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миело-

мой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалась прогрессирование заболевания на фоне предыдущей терапии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; средняя и тяжёлая степени нарушения функции печени; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности. Необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата Дарзалекс с учётом пользы грудного вскармливания для ребёнка и пользы данного препарата для здоровья матери. **Способ применения и дозы.** Впервые диагностированная множественная миелома. Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения): Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс со-

ставляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий. **Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения).** Фаза терапии: Индукция; Недели: Недели с 1 по 8; Режим дозирования: Раз в неделю (всего 8 доз); Недели: Недели с 9 по 16^а; Режим дозирования: Раз в 2 недели (всего 4 дозы). **Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома.** Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток: **Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения).** Недели: Недели с 1 по 6; Режим дозирования: Раз в неделю

(всего 6 доз); Недели с 7 по 54^а; Режим дозирования: Раз в 3 недели (всего 16 доз); Недели: С недели 55 до прогрессии заболевания^б; Режим дозирования: Раз в 4 недели. ^аПервую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7. ^бПервую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55. **Рецидивирующая/рефрактерная множественная миелома.** Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения): **Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения).** Недели: Недели с 1 по 8; Режим дозирования: Раз в 2 недели (всего 8 доз); Недели: Недели с 9 по 24^а; Режим дозирования: Раз в 2 недели (всего 8 доз); Недели: Недели с 25 до прогрессии заболевания^б; Режим дозирования: Раз в 4 недели. ^аВведение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. ^бВведение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения): **Режим дозирования препарата**

Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения). Недели: Недели с 1 по 9; Режим дозирования: Раз в неделю (всего 9 доз); Недели: Недели с 10 по 24^а; Режим дозирования: Раз в 3 недели (всего 5 доз); Недели: С недели 25 до прогрессии заболевания^б; Режим дозирования: Раз в 4 недели. ^аВведение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10. ^бВведение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25. **Пропуск дозы.** В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между инфузиями. **Побочное действие.** Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, утомляемость, тошнота, диарея, мышечные спазмы, повышение температуры, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьёзные нежелательные реакции были представлены пневмонией, инфекциями верхних дыхательных путей, отёком лёгких, гриппом, повышением температуры, диареей

и фибрилляцией предсердий. **Передозировка.** Симптомы. Симптомы передозировки в клинических исследованиях не зарегистрированы. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута. В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию. **Особые указания. Инфузионные реакции.** Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс. Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями лёгких в анамнезе для терапии лёгочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длитель-

нодействующих бронходилататоров). **Влияние на результаты серологических исследований.** Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве выявляется на эритроцитах, что может привести к регистрации ложительного результата непрямой пробы Кумбса. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после заключительной инфузии данного препарата. В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты серологических анализов. **Влияние на результаты определения ответа на терапию.** Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgGk, которое может быть определено методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофлуоресценции. Оба метода используются также и для определения эндогенного М-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения ответа на терапию и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломой типа IgGk. **Вспомогательные вещества.** Каждый флакон с концентратом объёмом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (9,3 мг или 37,3 мг) натрия соответственно. Данная инфор-

мация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами либо его эффект пренебрежимо мал. **Условия хранения.** При температуре от 2 до 8 °С в защищённом от света месте. Не замораживать. После приготовления раствора можно хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищённом от света месте не более 24 ч. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту. **Контактная информация** ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2. Контактные телефоны: Тел.: (495) 755-83-57; Факс: (495) 755-83-58. www.jnj.ru



 **ДАРЗАЛЕКС**
даратумумаб
концентрат для приготовления раствора для инфузий

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией
по медицинскому применению.
121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 2.
Тел. +7 (495) 755-83-57.
www.jnj.ru
CP-130461

janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Janssen-Cilag