DARZALEX
daratumumab
İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

KAN BANKALARI İÇİN BİLGİLENDİRME BROŞÜRÜ

Daratumumab ile kan uyum testleri etkileşimi ile ilgili güvenlilik ve risk yönetimi konusunda önemli bilgiler

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğumuz ilacın güvenliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ve/veya Janssen Ürün Güvenliği Departmanı'na doğrudan e-posta (PV-TR@jnjtr.jnj.com) ve telefon aracılığı ile (Tel:+90 216 538 20 00 Fax:+90 216 538 23 88) bildirilmesi beklenmektedir.

Daratumumabın Etkileşimini Azaltıcı Yöntemler

UNUTMAYIN

Daratumumab ile tedavi edilen hastalar, İndirekt Antiglobulin Testinde (IAT) pan-reaktivite gösterebilirler

Daratumumabın Etkileşim İhtimalini Azaltıcı Yöntemler

Reaktif alyuvarlara DTT veya doğrulanmış yerel yöntemler uygulayın

VEYA

Genotipleme yapın

KİMLİK KARTI

Mevcutsa, daratumumab tedavisine başlanmadan önceki tam kan antijen gruplandırma sonuçlarını içeren hasta kartına başvurun.

DTT, dithiothreitol; RBC, alyuvar.

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99).

DARZALEX® Kısa Ürün Bilgisi Özeti / DARZALEX® 100 mg/5 mL ve 400 mg/20 mL, infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre **FORMÜLÜ:** Her 5 mL'lik flakon 100 mg, her 20 mL'lik flakon 400 mg daratumumab içerir (her mL'de 20 mg daratumumab). Daratumumab, CD38 antijenini hedef alan bir insan monoklonalIg G1κ antikorudur. **YARDIMCI MADDELER:** Glasiyel asetik asit, mannitol, polisorbat 20, sodyum asetat trihidrat, sodyum klorür, enjeksiyonluk su. **ENDİKASYONLARI:** DARZALEX®, multipl miyelom tanısı konmuş olan ve malign plazma hücrelerinde CD38 pozitifliği gösterilmiş hastalarda; daha önce proteazominhibitörü ve immünmodülatör ajan içerenenaz 1 seri tedavi almasına rağmenyanıt alınamayan veya nük sgelişe nolguların tedavisinde Monoterapi olarak veya Lenalidomid+Deksametazon veya Bortezomib+Deksametazon ile kombine kullanımda endikedir. **POZOLOJİ VE UYGULAMA ŞEKLİ:** DARZALEX®, %0,9 serum fizyolojik çözeltisi ile seyreltildikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanır. İlk infüzyon için seyreltme hacmi 1.000 mL, ilk infüzyonun ilk 3 saati boyunca hiçbir ≥Grad 1 infüzyonla ilişkili reaksiyon görülmediyse sonraki infüzyonlarda 500mL'dir. Aksitakdirde, 1.000mL'lik bir seyreltme hacmi kullanmaya devam edilmelidir. Seyreltme sonrasında birincive ikinci infüzyonda başlangıç infüzyon hızı, ilk saat için 50mL/saat olup infüzyonreaksiyonları sözkonusu değilse 50mL/saat artırılarak maksimum 200 mL/saat infüzyon hızına çıkılabilir. İlk iki infüzyondaki ≥100 mL/saatlik nihai infüzyon hızında hiçbir Grad 1 infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmemiş ise üçüncü infüzyondan itibaren başlangıç infüzyon hızı, ilk saat için 100 mL/saat olarak değiştirilebilir ve infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse 50mL/saat artırılarak maksimum 200mL/saat infüzyon hızına çıkılabilir. İnfüzyon hızının artırılması, yalnızca infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse düşünülmelidir. DARZALEX® infüzyonu, diğer ajanlar ile aynı intravenöz hattan uygulanmaz. Monoterapi için ve Lenalidomid ile kombinasyon tedavisi için standart dozlama (4 haftalık kür rejimi): Tavsiye edilen DARZALEX® dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup 1-8. haftalarda haftada bir (toplam 8 doz), 9-24. haftalarda iki haftada bir (toplam8doz), 25. hafta danitibaren hastalık progresyonuna kadar dört haftada bir uygulanır. Bortezomib ile kombinasyon tedavisi için modifiye edilmiş dozlama planı(3haftalık kürrejimi): Tavsiye edilen DARZALEX® dozu 16mg/kg vücut ağırlığı olup1-9. haftalarda haftada bir (toplam 9 doz), 10-24. haftalarda üç haftada bir (toplam 5 doz), 25. haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar dört haftada bir uygulanır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** DARZALEX®, resüsitasyon imkanının bulunduğu bir ortamda, bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır. DARZALEX® dozunun azaltılması önerilmez. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon(İİR) riskini azaltmak için tüm hastalara, her DARZALEX® infüzyonundan 1 ila 3 saat önce antihistaminik, antipiretik ve kortikosteroid premedikasyonu verilmelidir. Herhangi bir şiddetteki İİR için DARZALEX® infüzyonuna ara verilmelidir. İİR içingerektiği şekilde tıbbi yönetim/destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İnfüzyona yeniden başlanırken, infüzyon hızı azaltılmalıdır. Gecikmiş İİR riskini düşürmek için, tüm hastalara DARZALEX® infüzyonlarından sonra oral kortikosteroid verilmelidir. Ayrıca, kronik obstrüktifak ciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda ortaya çıkabilecek solunum komplikasyonlarını kontrol altına almak için infüzyon sonrası ilaçların (örn. inhale kortikosteroidler ile kısa ve uzun etkili bronkodilatörler) kullanılması düşünülmelidir. Yaşamı tehdit eden İİR görülmesi halinde, DARZALEX® tedavisine kalıcı olarak son verilmelidir. Herpeszoster virüs reaktivasyonunu önlemek için, anti-viral profilaksi düşünülmelidir. DARZALEX®,arka plan tedavisi ile indüklenen nötropeni vetrombositopeniyi artırabilir. Tedavi süresince, arkaplan tedavilerinin üretici kısa ürünbilgilerine göre tam kan hücresi sayımları periyodik olarak izlenmelidir. Nötropeni hastaları enfeksiyon bulguları açısından izlenmelidir. Kan hücresi sayımlarının iyileşmesine izin vermek için DARZALEX® tedavisinin ertelenmesi gerekebilir. Transfüzyon veya büyüme faktörleri ile destekleyici bakım düşünülebilir. Daratumumab, eritrositlerde düşük düzeylerde bulunan CD38'e bağlanır ve indirekt Coombstestinin pozitif çıkmasına neden olabilir. Eritrositlere bağlanan daratumumabın, hastanın serumundaki minör antijenlere karşı gelişen antikorların saptanmasını maskeleyebileceği dikkate alınmalıdır. Daratumumab tedavisine başlamadan önce hastalar taranmalı ve kan grupları belirlenmelidir. Hastanın ABO ve Rh kan grubu tayini bundan etkilenmez. Bir transfüzyon planlanması durumunda, kan transfüzyonu merkezleri indirekt antiglobulin testleriyle olan bu etkileşimden haberdar edilmelidir. Daratumumab, endojen M proteininin klinik izlemi içinde kullanılan serum protein elektroforezi ve immünofiksasyonan alizlerinde tespit edilebilir. Bu etkileşim, bazı hastalarda tam yanıtın ve hastalık iler lemesinin belirlenmesini etkileyebilir. Her 5mL'likflakon 0,4mmol (9,3mg), her 20mL'lik flakon 1,6 mmol (37,3mg) sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti alan hastalar bunu göz önünde bulundurmalıdır. Gebelik ve Laktasyon: Gebelik Kategorisi: C. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, olası DARZALEX® tedavisi sırasında ve tedavi sona erdikten sonra 3 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Gebelik dönemi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında DARZALEX® kullanımı riskinin değerlendirilmesi için insan veya hayvanlara ait veriler mevcut değildir. Ig G1 monoklonal antikorlarının, gebeliğin ilk üç ayından sonra plasentaya geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, tedavinin anneye olan faydasının fetüs için taşıdığı potansiyel riskten daha fazla olduğu düşünülmedikçe, gebelik sırasında DARZALEX® kullanılmamalıdır. Hasta bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, fetüse yönelik potansiyel riskler hakkında bilgi lendirilmelidir. Laktasyon dönemi: Daratumumabın anne veya hayvan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.Maternal IgG anne sütüne geçer ancak gastrointestinal kanalda parçalandığı ve emilmediği için yeni doğanlar ve bebeklerin dolaşımlarına önemli miktarlarda girmez. Daratumumabın yenidoğanlar / bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeyi bırakma veya DARZALEX® tedavisini bırakma kararı, çocuk için emzirmenin yararı ve anne için tedavinin yararı göz önüne alınarak alınmalıdır. Fertilite: Daratumumabın erkekler veya kadınlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkilerini belirleyecek veri bulunmamaktadır. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek/Karaciğer yetmezligi: Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daratumumab ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir. Yapılan popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, böbrek/karaciğer yetmezliği bulunan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Pediyatrik popülasyon: DARZALEX® tedavisinin 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu konuda elde veri bulunmamaktadır. Geriyatrik popülasyon: Doz ayarlamaları gerekli görülmemiştir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: DARZALEX®, araç ve makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya göz ardı edilebilir ölçüdedir. Ancak, daratumumab kullanan hastalarda yorgunluk bildirilmiştir ve araç veya makine kullanırken bu durumun dikkate alınması gerekmektedir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** Randomize kontrollü çalışmalara katılan kişilerde en sık görülen advers reaksiyonlar (>%20) infüzyon reaksiyonları, yorgunluk, bulantı, diyare, kas spazmları, ateş, öksürük, nötropeni, trombositopeni, anemi, periferik duyusal nöropati ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Ciddi advers reaksiyonlar pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, pulmoner ödem, influenza, ateş, diyare ve atriyalfibrilasyon olarak belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda, herhangi bir dereceden İİR insidansı ilk DARZALEX® infüzyonu ile %40, ikinci infüzyon ile %2 ve sonraki infüzyonlar ile %4 olmuştur. İkinci veya dahasonraki infüzyonlar ile, hastaların %1'inden daha azında Derece 3 İİR görülmüştür. Çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen ciddi (Derece 3 veya 4) enfeksiyon pnömoni olmuştur. Hastaların %1 ila %5'inin tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Çalışmalarda, hastaların %0.8 ila %2'sinde primer nedeni pnömoni ve sepsis olan ölümcül enfeksiyonlar bildirilmiştir. DARZALEX® 16 mg/kg ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında raporedilen advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık gruplarıyla özetlenmiştir. [Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/ 1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor)]. Enfeksiyon ve enfestasyonlar; Çok yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu; Yaygın: İnfluenza. Kan ve lenf sistemi hastalıkları; Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni, anemi, lenfopeni. Sinir sistemi hastalıkları; Çok yaygın: Periferik duyusal nöropati, baş ağrısı. Kardiyak hastalıklar; Yaygın: Atriyal fibrilasyon. Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar; Çok yaygın: Öksürük,dispne Yaygın: pulmoner ödem. Gastrointestinal hastalıklar; Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı. Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları; Çok yaygın: Kas spazmları. Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar; Çok yaygın: Yorgunluk, ateş, periferik ödem. Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar; Çok yaygın: İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bir IgG1κ monoklonal antikoru olarak, bozulmamış daratumumabın renal atılımının ve karaciğer enziminin aracılık ettiği metabolizmasının temel eliminasyon yollarını temsil etmesi mümkün değildir. Bu nedenle, ilaç metabolize edici enzimlerdeki değişikliklerin daratumumab eliminasyonunu etkilemesi beklenmemektedir. CD38 üzerindeki benzersiz bir epitopa yüksek afinitesi nedeniyle, daratumumabın, ilaç metabolize edici enzimleri değiştirmesi de beklenmemektedir. Pomalidomid, talidomid ve bortezomib üzerinde gerçekleştirilen klinik farmakokinetik değerlendirmeler, DARZALEX® ile bu kombinasyon tedavileri arasında hiçbir klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi göstermemiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** Klinik çalışmalarda doz aşımı deneyimi yaşanmamıştır. Bir klinik çalışmada, 24 mg/kg'a kadar dozlar intravenözolarak uygulanmıştır. DARZALEX® doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut eğildir. Dozaşımı durumunda, hasta adversolayların bulgu ve belirtileri bakımından izlenmeli ve uygun semptomatik tedaviye hemen başlanmalıdır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C). Dondurulmaz. Işıktan korumak için, orijinal ambalajında saklayınız. Açılmamış flakon raf ömrü 24 aydır. Seyreltme sonrası mikrobiyolojik açıdan, açma/seyreltme yöntemi mikrobik kontaminasyon riskini önlemediği sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasında saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve ışıktan korunarak soğutucu koşullarında (2°C - 8°C) en fazla 24 saat ve ardından oda sıcaklığında (15°C - 25°C) ve oda ışığında 15 saat (infüzyon süresi dahil) olmalıdır. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** Elastomerik ve alüminyum kapaklı Tip 1cam flakon içerisinde100 mg daratumumab içeren 5mL yada 400mg daratumumab içeren 20mL konsantre. Ambalaj büyüklüğü1flakondur. Çözelti renksiz ila sarı renklidir. **RUHSAT SAHİBİ:** Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San.ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:1334810 Kavacık / Beykoz / İstanbul. Tel: 0216 538 20 00 Faks: 0216 538 23 69 KDV dahil PSF: (19.02.2021) DARZALEX® 100mg /5mL flakon 2243,52TL; DARZALEX® 400mg/20mLflk. 8887,82TL. Reçete ile satılır. **"DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ" ÜRETİM YERİ:** Cilag AG–Schaffhausen / İsviçre-Vetter Pharma Fertigung GmbH&Co. KG– Mooswiesen / Ravensburg / Almanya **İLK RUHSAT TARİHİ:** 29.12.2017 **RUHSAT NO:** 2017 / 957 ve 2017 / 958 KÜB'ün yenilenme tarihleri: Darzalex® 100mg: 19.04.2019 / Darzalex® 400mg: 22.04.2019

Referanslar
1. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554.
2. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, 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. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, 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.
7. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. Transfusion. 2015;55(11):2770.
8. Westhoff CM, Reid ME. Review: the Kell, Duffy, and Kidd blood group systems. Immunohematology . 2004;20(1):37-49.

EM-92545

Daratumumabın Bozucu Etkisi Klinik (etkileşimi) Olarak Yönetilebilirdir

- Teorik olarak hemoliz riski bulunduğundan, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası güvenlilik verilerinde bu güvenlilik bulgusu sürekli olarak takip edilecektir.[2]
- Daratumumabın, ABO/RhD antijenlerinin tayini üzerinde bozucu etkisi yoktur.[1]
- Acil bir kan transfüzyunu gerektiğinde, yerel kan bankası uygulamalarına uygun olarak çapraz eşleştirme yapılmamış, ABO/RHD uyumlu alyuvarlar verilebilir.[6]
- Sağlık mesleği mensupları, hastalarına birer hasta kimlik kartı sağlamalı ve Kullanma Talimatları'na başvurmalarını tavsiye etmelidir.
- Bir hastanın, ilk daratumumab dozunu almadan önce belirlenen uyumluluk profili, hastanın kimlik kartına kaydedilir.
- Hasta, tedaviyi bıraktıktan sonra 6 ay boyunca hasta kimlik kartını taşımalıdır.

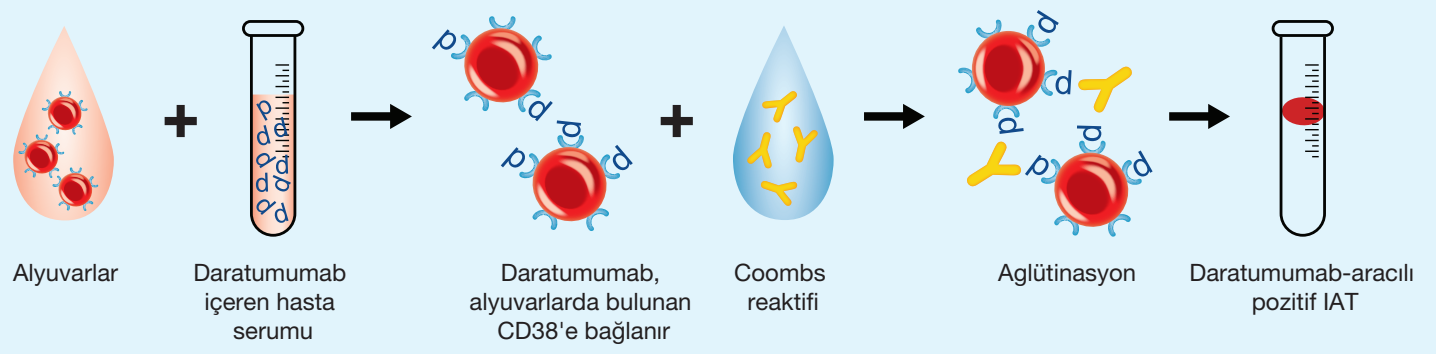
Ek Kaynaklar

Ek bilgi için lütfen kısa ürün bilgisine (KÜB) ya da Janssen Tıbbi Bilgiler Servisi'ne başvurun: e-mail: medinfo-TR@its.jnj.com

JANSSEN ÜRÜN GÜVENLİLİĞİ BİRİMİ
Tel:+90 216 538 20 00 Fax:+90 216 538 23 88 E-Posta: PV-TR@jnjtr.jnj.com

Daratumumab, son infüzyon tarihinden itibaren 6 ay sonrasına kadar devam edebilen İndirekt Antiglobulin Testinin Pozitif Çıkmasına neden olur.

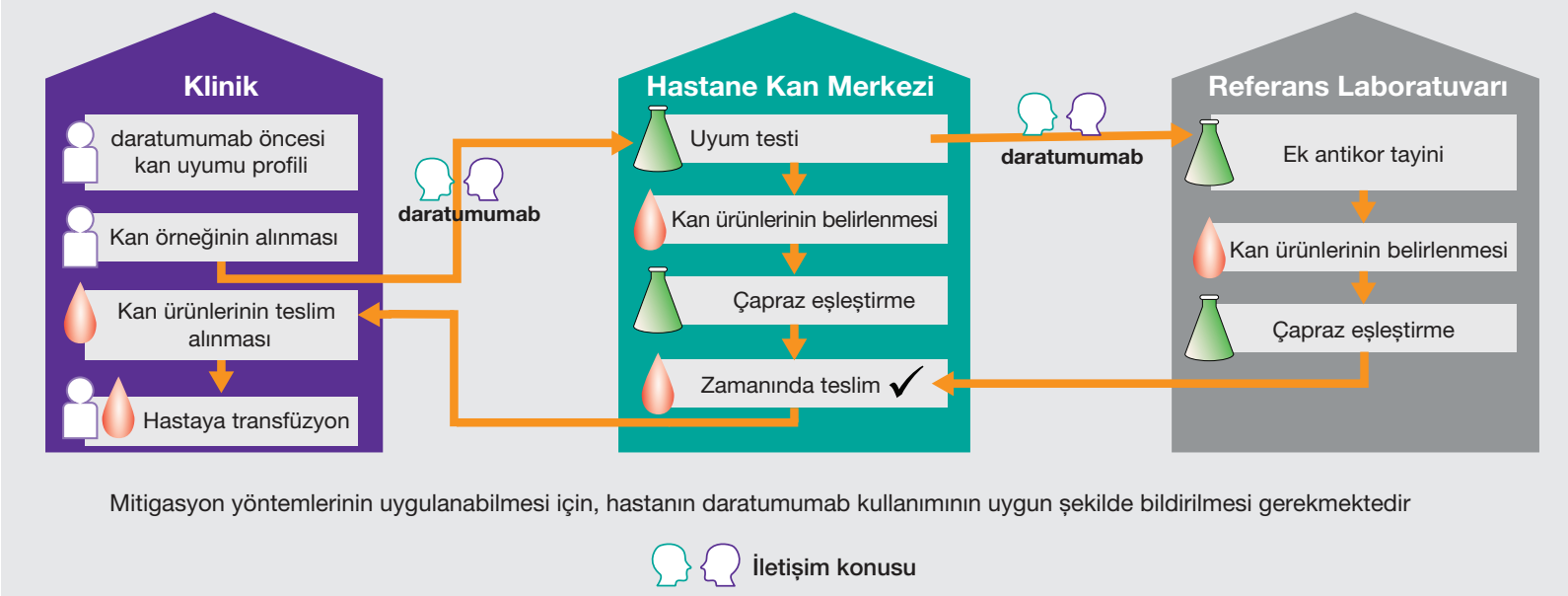
Daratumumab ile tedavi edilen bir hastanın tipik İndirekt Antiglobulin Testi



IAT, indirekt antiglobulin testi; RBC, alyuvar.

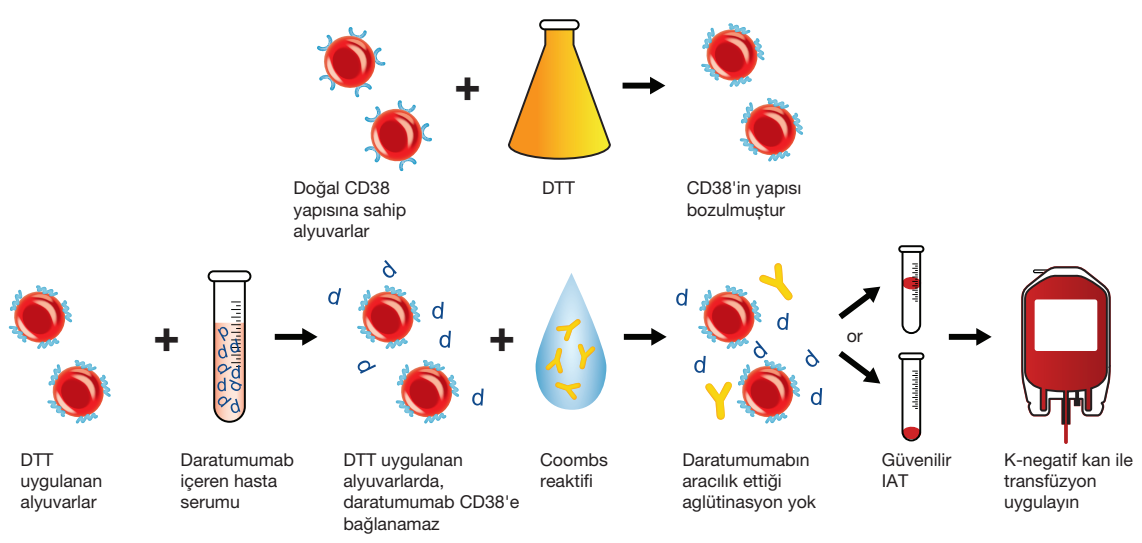
- Daratumumab, multipl miyelom tedavisine yönelik bir insan monoklonal antikorudur[2]
- Daratumumab, alyuvarlarda (RBC) düşük seviyelerde eksprese edilen bir protein olan CD38'e bağlanır[1,3-5]
- Daratumumabın eritrositlere bağlanması hasta serumundaki minör antijenlere karşı gelişen antikorların tespit edilmesini maskeleyebilir. Bu durum antikor taraması ve çapraz eşleştirmeyi (her ikisi de indirekt Coombs testidir) de içeren kan bankası uyum testleri ile karışıklığa neden olabilir.[1]

Kan Transfüzyonu Gecikmelerini Önlemeye Yardımcı Olun



- Daratumumabın etkileşimini azaltıcı önlemler alınmazsa, transfüzyonda kullanılacak kan ürünlerinin eşleştirilmesi ve onaylanmasında gecikmeler yaşanabilir
- Daratumumab ile tedavi edilen hastalarda transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri, literatürdeki protokollerden[1,6] yararlanılarak fenotipleme veya genotipleme yoluyla belirlenebilir[7]
- Pan-aglütinasyon görülmeyinceye dek mitigasyon yöntemleri kullanılmalıdır

Reaktif alyuvarları DTT veya doğrulanmış yerel yöntemler ile indirgeyin



DDT, dithiothreitol; IAT, indirekt antiglobulin testi; RBC, alyuvar.

- Daratumumabın bağlanmasını engellemek için reaktif alyuvarlara dithiothreitol (DTT) uygulayarak antikor taraması veya çapraz eşleşme mümkün hale getirilebilir; protokol Chapuy et al literatüründe mevcuttur[1]. Alternatif olarak doğrulanmış yerel yöntemler de kullanılabilir.
- Daratumumab ile tedavi edilen hastalarda, transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri, antikor taraması için DTT ile indirgenmiş reaktif alyuvarlar kullanıldıktan sonra belirlenmiştir[1]
- Kell kan grubu sistemi de DTT uygulamasına duyarlı olduğundan[8], K-negatif üniteler, DTT ile indirgenmiş alyuvarlar kullanılarak alloantikorlar ekarte edildikten veya saptandıktan sonra temin edilmelidir

DARZALEX
daratumumab

İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Konsantre

SAĞLIK PROFESYONELLERİ İÇİN BİLGİLENDİRME BROŞÜRÜ

Daratumumab ile kan uyum testleri etkileşimi ile ilgili güvenlik ve risk yönetimi konusunda önemli bilgiler

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğumuz ilacın güvenliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız. Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri www.titck.gov.tr sitesinde yer alan "İlaç Yan Etki Bildirimi" ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ve/veya Janssen Ürün Güvenliği Departmanı'na doğrudan e-posta (PV-TR@jnjtr.jnj.com) ve telefon aracılığı ile (Tel:+90 216 538 20 00 Fax:+90 216 538 23 88) bildirilmesi beklenmektedir.

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99).

DARZALEX® Kısa Ürün Bilgisi Özeti / DARZALEX® 100 mg/5 mL ve 400 mg/20 mL, infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre **FORMÜLÜ:** Her 5 mL'lik flakon 100 mg, her 20 mL'lik flakon 400 mg daratumumab içerir (her mL'de 20 mg daratumumab). Daratumumab, CD38 antijenini hedef alan bir insan monoklonalIg G1κ antikorudur. **YARDIMCI MADDELER:** Glasiyel asetik asit, mannitol, polisorbat 20, sodyum asetat trihidrat, sodyum klorür, enjeksiyonluk su. **ENDİKASYONLARI:** DARZALEX®, multipl miyelom tanısı konmuş olan ve malign plazma hücrelerinde CD38 pozitifliği gösterilmiş hastalarda; daha önce proteazominhibitörü ve immünmodülatör ajan içerenenaz 1 seri tedavi almasına rağmenyanıt alınamayan veya nük sgelişe nolguların tedavisinde Monoterapi olarak veya Lenalidomid+Deksametazon veya Bortezomib+Deksametazon ile kombine kullanımda endikedir. **POZOLOJİ VE UYGULAMA ŞEKLİ:** DARZALEX®, %0,9 serum fizyolojik çözeltisi ile seyreltildikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanır. İlk infüzyon için seyreltme hacmi 1.000 mL, ilk infüzyonun ilk 3 saati boyunca hiçbir ≥Grad 1 infüzyonla ilişkili reaksiyon görülmediyse sonraki infüzyonlarda 500mL'dir. Aksitakdirde, 1.000mL'lik bir seyreltme hacmi kullanmaya devam edilmelidir. Seyreltme sonrasında birincive ikinci infüzyonda başlangıç infüzyon hızı, ilk saat için 50mL/saat olup infüzyonreaksiyonları sözkonusu değilse 50mL/saat artırılarak maksimum 200 mL/saat infüzyon hızına çıkılabilir. İlk iki infüzyondaki ≥100 mL/saatlik nihai infüzyon hızında hiçbir Grad 1 infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelmemiş ise üçüncü infüzyondan itibaren başlangıç infüzyon hızı, ilk saat için 100 mL/saat olarak değiştirilebilir ve infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse 50mL/saat artırılarak maksimum 200mL/saat infüzyon hızına çıkılabilir. İnfüzyon hızının artırılması, yalnızca infüzyon reaksiyonları söz konusu değilse düşünülmelidir. DARZALEX® infüzyonu, diğer ajanlar ile aynı intravenöz hattan uygulanmaz. Monoterapi için ve Lenalidomid ile kombinasyon tedavisi için standart dozlama (4 haftalık kür rejimi): Tavsiye edilen DARZALEX® dozu 16 mg/kg vücut ağırlığı olup 1-8. haftalarda haftada bir (toplam 8 doz), 9-24. haftalarda iki haftada bir (toplam8doz), 25. hafta danitibaren hastalık progresyonuna kadar dört haftada bir uygulanır. Bortezomib ile kombinasyon tedavisi için modifiye edilmiş dozlama planı(3haftalık kürrejimi): Tavsiye edilen DARZALEX® dozu 16mg/kg vücut ağırlığı olup1-9. haftalarda haftada bir (toplam 9 doz), 10-24. haftalarda üç haftada bir (toplam 5 doz), 25. haftadan itibaren hastalık progresyonuna kadar dört haftada bir uygulanır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** DARZALEX®, resüsitasyon imkanının bulunduğu bir ortamda, bir sağlık çalışanı tarafından uygulanmalıdır. DARZALEX® dozunun azaltılması önerilmez. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon(İİR) riskini azaltmak için tüm hastalara, her DARZALEX® infüzyonundan 1 ila 3 saat önce antihistaminik, antipiretik ve kortikosteroid premedikasyonu verilmelidir. Herhangi bir şiddetteki İİR için DARZALEX® infüzyonuna ara verilmelidir. İİR içingerektiği şekilde tıbbi yönetim/destekleyici tedavi uygulanmalıdır. İnfüzyona yeniden başlanırken, infüzyon hızı azaltılmalıdır. Gecikmiş İİR riskini düşürmek için, tüm hastalara DARZALEX® infüzyonlarından sonra oral kortikosteroid verilmelidir. Ayrıca, kronik obstrüktifak ciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda ortaya çıkabilecek solunum komplikasyonlarını kontrol altına almak için infüzyon sonrası ilaçların (örn. inhale kortikosteroidler ile kısa ve uzun etkili bronkodilatörler) kullanılması düşünülmelidir. Yaşamı tehdit eden İİR görülmesi halinde, DARZALEX® tedavisine kalıcı olarak son verilmelidir. Herpeszoster virüs reaktivasyonunu önlemek için, anti-viral profilaksi düşünülmelidir. DARZALEX®,arka plan tedavisi ile indüklenen nötropeni vetrombositopeniyi artırabilir. Tedavi süresince, arkaplan tedavilerinin üretici kısa ürünbilgilerine göre tam kan hücresi sayımları periyodik olarak izlenmelidir. Nötropeni hastaları enfeksiyon bulguları açısından izlenmelidir. Kan hücresi sayımlarının iyileşmesine izin vermek için DARZALEX® tedavisinin ertelenmesi gerekebilir. Transfüzyon veya büyüme faktörleri ile destekleyici bakım düşünülebilir. Daratumumab, eritrositlerde düşük düzeylerde bulunan CD38'e bağlanır ve indirekt Coombstestinin pozitif çıkmasına neden olabilir. Eritrositlere bağlanan daratumumabın, hastanın serumundaki minör antijenlere karşı gelişen antikorların saptanmasını maskeleyebileceği dikkate alınmalıdır. Daratumumab tedavisine başlamadan önce hastalar taranmalı ve kan grupları belirlenmelidir. Hastanın ABO ve Rh kan grubu tayini bundan etkilenmez. Bir transfüzyon planlanması durumunda, kan transfüzyonu merkezleri indirekt antiglobulin testleriyle olan bu etkileşimden haberdar edilmelidir. Daratumumab, endojen M proteininin klinik izlemi içinde kullanılan serum protein elektroforezi ve immünofiksasyonan alizlerinde tespit edilebilir. Bu etkileşim, bazı hastalarda tam yanıtın ve hastalık iler lemesinin belirlenmesini etkileyebilir. Her 5mL'likflakon 0,4mmol (9,3mg), her 20mL'lik flakon 1,6 mmol (37,3mg) sodyum içerir. Kontrollü sodyum diyeti alan hastalar bunu göz önünde bulundurmalıdır. Gebelik ve Laktasyon: Gebelik Kategorisi: C. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, olası DARZALEX® tedavisi sırasında ve tedavi sona erdikten sonra 3 ay süreyle etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Gebelik dönemi: Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında DARZALEX® kullanımı riskinin değerlendirilmesi için insan veya hayvanlara ait veriler mevcut değildir. Ig G1 monoklonal antikorlarının, gebeliğin ilk üç ayından sonra plasentaya geçtiği bilinmektedir. Bu nedenle, tedavinin anneye olan faydasının fetüs için taşıdığı potansiyel riskten daha fazla olduğu düşünülmedikçe, gebelik sırasında DARZALEX® kullanılmamalıdır. Hasta bu ilacı kullanırken gebe kalması durumunda, fetüse yönelik potansiyel riskler hakkında bilgi lendirilmelidir. Laktasyon dönemi: Daratumumabın anne veya hayvan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.Maternal IgG anne sütüne geçer ancak gastrointestinal kanalda parçalandığı ve emilmediği için yeni doğanlar ve bebeklerin dolaşımlarına önemli miktarlarda girmez. Daratumumabın yenidoğanlar / bebekler üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Emzirmeyi bırakma veya DARZALEX® tedavisini bırakma kararı, çocuk için emzirmenin yararı ve anne için tedavinin yararı göz önüne alınarak alınmalıdır. Fertilite: Daratumumabın erkekler veya kadınlarda fertilite üzerindeki potansiyel etkilerini belirleyecek veri bulunmamaktadır. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek/Karaciğer yetmezligi: Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda daratumumab ile resmi çalışmalar yürütülmemiştir. Yapılan popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, böbrek/karaciğer yetmezliği bulunan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir. Pediyatrik popülasyon: DARZALEX® tedavisinin 18 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu konuda elde veri bulunmamaktadır. Geriyatrik popülasyon: Doz ayarlamaları gerekli görülmemiştir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: DARZALEX®, araç ve makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya göz ardı edilebilir ölçüdedir. Ancak, daratumumab kullanan hastalarda yorgunluk bildirilmiştir ve araç veya makine kullanırken bu durumun dikkate alınması gerekmektedir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** Randomize kontrollü çalışmalara katılan kişilerde en sık görülen advers reaksiyonlar (>%20) infüzyon reaksiyonları, yorgunluk, bulantı, diyare, kas spazmları, ateş, öksürük, nötropeni, trombositopeni, anemi, periferik duyusal nöropati ve üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. Ciddi advers reaksiyonlar pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu, pulmoner ödem, influenza, ateş, diyare ve atriyalfibrilasyon olarak belirlenmiştir. Klinik çalışmalarda, herhangi bir dereceden İİR insidansı ilk DARZALEX® infüzyonu ile %40, ikinci infüzyon ile %2 ve sonraki infüzyonlar ile %4 olmuştur. İkinci veya dahasonraki infüzyonlar ile, hastaların %1'inden daha azında Derece 3 İİR görülmüştür. Çalışmalarda en yaygın olarak bildirilen ciddi (Derece 3 veya 4) enfeksiyon pnömoni olmuştur. Hastaların %1 ila %5'inin tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir. Çalışmalarda, hastaların %0.8 ila %2'sinde primer nedeni pnömoni ve sepsis olan ölümcül enfeksiyonlar bildirilmiştir. DARZALEX® 16 mg/kg ile tedavi edilen multipl miyelom hastalarında raporedilen advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık gruplarıyla özetlenmiştir. [Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/ 1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden tahmin edilemiyor)]. Enfeksiyon ve enfestasyonlar; Çok yaygın: Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu; Yaygın: İnfluenza. Kan ve lenf sistemi hastalıkları; Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni, anemi, lenfopeni. Sinir sistemi hastalıkları; Çok yaygın: Periferik duyusal nöropati, baş ağrısı. Kardiyak hastalıklar; Yaygın: Atriyal fibrilasyon. Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar; Çok yaygın: Öksürük,dispne Yaygın: pulmoner ödem. Gastrointestinal hastalıklar; Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı. Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları; Çok yaygın: Kas spazmları. Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar; Çok yaygın: Yorgunluk, ateş, periferik ödem. Yaralanma, zehirlenme ve prosedüre bağlı komplikasyonlar; Çok yaygın: İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Bir IgG1κ monoklonal antikoru olarak, bozulmamış daratumumabın renal atılımının ve karaciğer enziminin aracılık ettiği metabolizmasının temel eliminasyon yollarını temsil etmesi mümkün değildir. Bu nedenle, ilaç metabolize edici enzimlerdeki değişikliklerin daratumumab eliminasyonunu etkilemesi beklenmemektedir. CD38 üzerindeki benzersiz bir epitopa yüksek afinitesi nedeniyle, daratumumabın, ilaç metabolize edici enzimleri değiştirmesi de beklenmemektedir. Pomalidomid, talidomid ve bortezomib üzerinde gerçekleştirilen klinik farmakokinetik değerlendirmeler, DARZALEX® ile bu kombinasyon tedavileri arasında hiçbir klinik olarak anlamlı ilaç-ilaç etkileşimi göstermemiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** Klinik çalışmalarda doz aşımı deneyimi yaşanmamıştır. Bir klinik çalışmada, 24 mg/kg'a kadar dozlar intravenözolarak uygulanmıştır. DARZALEX® doz aşımı için bilinen spesifik bir antidot mevcut eğildir. Dozaşımı durumunda, hasta adversolayların bulgu ve belirtileri bakımından izlenmeli ve uygun semptomatik tedaviye hemen başlanmalıdır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C). Dondurulmaz. Işıktan korumak için, orijinal ambalajında saklayınız. Açılmamış flakon raf ömrü 24 aydır. Seyreltme sonrası mikrobiyolojik açıdan, açma/seyreltme yöntemi mikrobik kontaminasyon riskini önlemediği sürece, ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı takdirde, kullanım sırasında saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve ışıktan korunarak soğutucu koşullarında (2°C - 8°C) en fazla 24 saat ve ardından oda sıcaklığında (15°C - 25°C) ve oda ışığında 15 saat (infüzyon süresi dahil) olmalıdır. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** Elastomerik ve alüminyum kapaklı Tip 1cam flakon içerisinde100 mg daratumumab içeren 5mL yada 400mg daratumumab içeren 20mL konsantre. Ambalaj büyüklüğü1flakondur. Çözelti renksiz ila sarı renklidir. **RUHSAT SAHİBİ:** Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San.ve Tic. Ltd. Şti. Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:1334810 Kavacık / Beykoz / İstanbul. Tel: 0216 538 20 00 Faks: 0216 538 23 69 KDV dahil PSF: (19.02.2021) DARZALEX® 100mg /5mL flakon 2243,52TL; DARZALEX® 400mg/20mLflk. 8887,82TL. Reçete ile satılır. **"DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ" ÜRETİM YERİ:** Cilag AG–Schaffhausen / İsviçre-Vetter Pharma Fertigung GmbH&Co. KG– Mooswiesen / Ravensburg / Almanya **İLK RUHSAT TARİHİ:** 29.12.2017 **RUHSAT NO:** 2017 / 957 ve 2017 / 958 KÜB'ün yenilenme tarihleri: Darzalex® 100mg: 19.04.2019 / Darzalex® 400mg: 22.04.2019

Referanslar

1. de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, 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.
2. Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. Transfusion. 2015;55(6 Pt 2):1545-1554.
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. Oostendorp M, Lammerts van Bueren JJ, 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.
7. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. Transfusion 2015;55(11):2770.

EM-92548

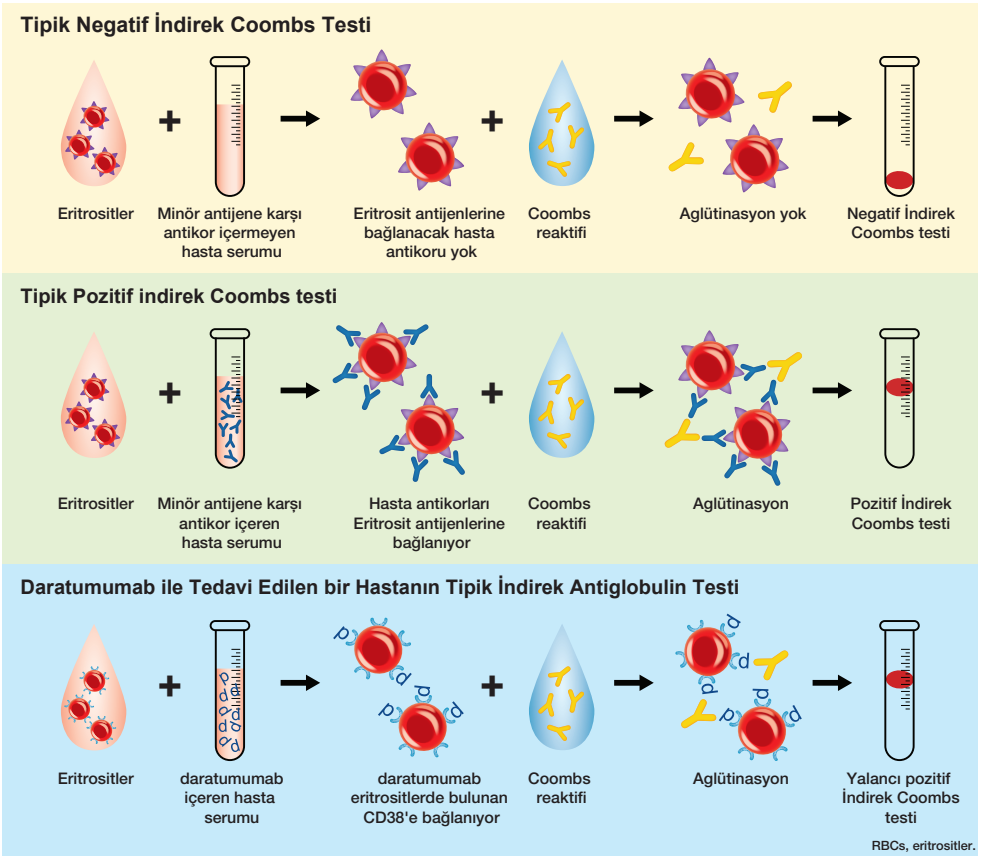
Transfüzyonların Zamanında Yapılabilmesini Sağlamak için

UNUTMAYIN

Daratumumab almış bir hastanın transfüzyona ihtiyacı varsa:

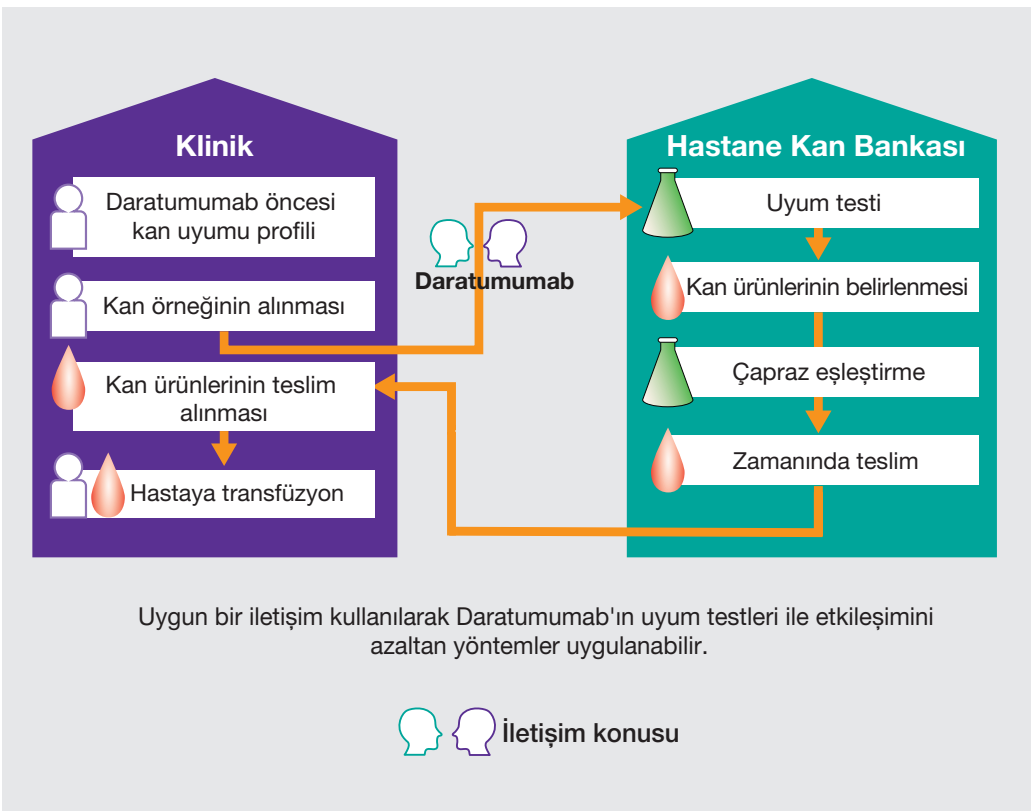
- Hastanızın kan grubunu daratumumab tedavisine başlamadan önce tespit ediniz. Kan bankasına hastanızın daratumumab tedavisi almakta olduğunu ve indirek antiglobulin testi ile etkileşeceğini bildirin
- Hastanızın kan örneğinin daratumumab içerdiğinin belirtildiğinden emin olun
- Hastanızın son bir yıl içerisinde daratumumab alıp almadıgını belirlemek için mevcut transfüzyon isteklerini iki kere kontrol edin
- Transfüzyon planlanması durumunda, kan transfüzyonu merkezleri indirekt antiglobulin testlerinin bozucu etkisi konusunda bilgilendirilmelidir.
- Hastalara Daratumumab için bir Hasta Kimlik Kartı verildiğinden ve onlara tedavileri sonlandırıldıktan sonra 6 ay süreyle bu kartı yanlarında taşımalarının tembih edildiğinden emin olun. Varsa, hastanızın daratumumab öncesi uyum profilini kan bankasına gösterin.
- Hastanızdan, özellikle bir transfüzyondan önce, Daratumumab aldığını diğer doktorlarına söylemesini ve hasta kimlik kartını tedavisini düzenleyen sağlık çalışanlarına göstermesini isteyin.

Daratumumab, İndirek Coombs testinde yalancı pozitifliğe neden olur.



- Daratumumab, multipl miyelom tedavisine yönelik bir insan monoklonal antikorudur[1]
- Daratumumab, eritrositlerde (RBC) düşük seviyelerde eksprese edilen bir protein olan CD38'e bağlanır[3-5]
- Daratumumabın eritrositlere bağlanması hasta serumundaki minör antijenlere karşı gelişen antikorların tespit edilmesini maskeleyebilir. Bu durum rutin transfüzyon öncesi çalışmanın bir parçası olan antikor taraması ve çapraz eşleştirmeyi[2] (her ikisi de indirekt Coombs testidir) de içeren kan bankası uyum testleri ile karışıklığa neden olabilir.

Kan Transfüzyonu Gecikmelerini Önlemeye Yardımcı Olun



- Daratumumab ile tedavi edilen hastalarda kan uyumu testi yapılması halen mümkün olur.
- Daratumumab ile tedavi edilen hastalarda transfüzyonda kullanılacak kan ürünleri, literatürdeki protokollerden[2,6] yararlanılarak veya doğrulanmış yerel yöntemlerle belirlenebilir. Genotipleme yapılması da düşünülebilinir.
- **Hastanızın zamanında transfüzyon alabilmesini saglamak için, Daratumumaba başlamadan önce kan grubu antijen tayinini yapın ve kan bankasına, daratumumab ile tedavi edilen hastadan bir örnek gönderilecegini bildirin. Daratumumab tedavisine başlamadan önce yerel uygulamalara göre fenotipleme yapılması düşünülebilir.**

Daratumumab etkileşimi klinik olarak yönetilebilirdir

- Teorik olarak hemoliz riski bulundugundan, klinik çalımalarda ve pazarlama sonrası güvenlilik verilerinde bu güvenlilik bulgusu sürekli olarak takip edilecektir.[2]
- Daratumumabın, ABO/RhD antijenlerinin tayini üzerinde etkileşim etkisi yoktur[2]
- Acil bir kan transfüzyunu gerektiğinde, yerel kan bankası uygulamalarına uygun olarak çapraz eşleştirme yapılmamış, ABO/RhD uyumlu eritrositler verilebilir[6]
- Planlanan bir transfüzyon durumunda, sağlık profesyonelleri kan bankasına, indirekt antiglobulin testi ile etkileşim konusunda bilgi vermelidir.
- Daratumumab tedavisi kesildiğinde, pan-aglütinasyon devam ediyor olabilir; bunun süresi hastadan hastaya değişmekle birlikte, son daratumumab infüzyonundan itibaren en fazla 6 aya kadar devam edebilir[6]. Bu nedenle hastalar hasta kimlik kartlarını daratumumab tedavisi bittikten sonra 6 ay daha yanlarında taşımalıdır.
- Hastalara daha detaylı bilgi için kullanma talimatına (KT) başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Ek Kaynaklar

Ek bilgi için lütfen kısa ürün bilgisine (KÜB) ya da Janssen Tıbbi Bilgiler Servisi'ne başvurun: e-mail: medinfo-TR@its.jnj.com

JANSSEN ÜRÜN GÜVENLİLİĞİ BİRİMİ
Tel:+90 216 538 20 00 Fax:+90 216 538 23 88 E-Posta: PV-TR@jnjtr.jnj.com