

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje daratumumabum 100 mg (daratumumabum 20 mg v ml).
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje daratumumabum 400 mg (daratumumabum 20 mg v ml).

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa (IgG1κ) proti antigenu CD38, která je vytvářena savčí buněčnou linií (ovaria čínského křečička - Chinese Hamster Ovary [CHO]) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna 5ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 0,4 mmol (9,3 mg) sodíku, jedna 20ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 1,6 mmol (37,3 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.
Roztok je bezbarvý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek DARZALEX je indikován

- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo s bortezomibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk
- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předcházející terapii.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchozí léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi nemoci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek DARZALEX má podávat zdravotnický pracovník v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci.

Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR - Infusion related reactions) daratumumabu je nutno před a po infuzi podat náležitou medikaci. Viz níže „Doporučená souběžná medikace“, „Zvládání reakcí souvisejících s infuzí“ a bod 4.4.

Dávkování

Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem (4týdenní cyklus) a v monoterapii:

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s lenalidomidem (4týdenní dávkovací cyklus) a v monoterapii

Týdny	Schéma
1. až 8. týden	každý týden (celkem 8 dávek)
9. až 24. týden ^a	každé 2 týdny (celkem 8 dávek)
Od 25. týdne do progrese nemoci ^b	každé 4 týdny

^a První dávka 2týdenního dávkovacího schématu se podává v 9. týdnu

^b První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává ve 25. týdnu

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (6týdenní cykly):

Doporučená dávka je 16 mg/kg tělesné hmotnosti přípravku DARZALEX podaného ve formě intravenózní infuze podle následujícího schématu uvedeného v tabulce 2.

Tabulka 2: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem ([VMP]; 6týdenní dávkovací režim)

Týdny	Schéma
1. až 6. týden	každý týden (celkem 6 dávek)
7. až 54. týden ^a	každé 3 týdny (celkem 16 dávek)
od 55. týdne do progrese nemoci ^b	každé 4 týdny

^a První dávka 3týdenního dávkovacího schématu se podává v 7. týdnu

^b První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává v 55. týdnu

Bortezomib se v prvním 6týdenním cyklu podává dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu, v dalších 8 6týdenních cyklech následuje podávání **jednou** týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu. Ohledně informací o dávce bortezomibu, melfalanu a prednisonu a dávkovacím schématu při podávání s přípravkem DARZALEX viz bod 5.1.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem (3týdenní cyklus):

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 3.

Tabulka 3: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem (3týdenní dávkovací cyklus)

Týdny	Schéma
1. až 9. týden	každý týden (celkem 9 dávek)
10. až 24. týden ^a	každé 3 týdny (celkem 5 dávek)
Od 25. týdne do progrese nemoci ^b	každé 4 týdny

^a První dávka 3týdenního dávkovacího schématu se podává v 10. týdnu

^b První dávka 4týdenního dávkovacího schématu se podává ve 25. týdnu

Ohledně dávky a dávkovacího schématu léčivých přípravků podávaných s přípravkem DARZALEX viz bod 5.1 a odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Infuzní rychlosti

Po nařazení se infuze přípravku DARZALEX musí podat intravenózně příslušnou počáteční infuzní rychlostí, jak je uvedeno v tabulce 4 níže. Postupné zvyšování infuzní rychlosti je možné zvážit, pouze pokud nedošlo k reakcím souvisejícím s infuzí.

K usnadnění podávání lze první dávku 16 mg/kg předepsanou v 1. týdnu rozdělit do dvou po sobě jdoucích dní, tj, 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den, viz tabulka 4 dále.

Tabulka 4: Infuzní rychlosti podávání přípravku DARZALEX (16 mg/kg)

	Diluční objem	Počáteční rychlost (první hodina)	Zvýšení rychlostí ^a	Maximální rychlost
Infuze v 1. týdnu				
<i>1. možnost (infuze v jedné dávce)</i>				
1. den v 1. týdnu (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/hod	50 ml/hod každou hodinu	200 ml/hod
<i>2. možnost (infuze v rozdělené dávce)</i>				
1. den v 1. týdnu (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hod	50 ml/hod každou hodinu	200 ml/hod
2. den v 1. týdnu (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hod	50 ml/hod každou hodinu	200 ml/hod
Infuze (16 mg/kg) ve 2. týdnu^b	500 ml	50 ml/hod	50 ml/hod každou hodinu	200 ml/hod
Následné (od 3. týdne dál, 16 mg/kg) infuze^b	500 ml	100 ml/hod	50 ml/hod každou hodinu	200 ml/hod

^a Postupné zvyšování infuzní rychlosti lze zvážit, pouze pokud nedošlo k reakcím souvisejícím s infuzí.

^b Diluční objem 500 ml pro dávku 16 mg/ml lze použít, pouze pokud v předchozím týdnu nebyly zaznamenány reakce spojené s podáváním infuze. Pokud toto není splněno, použijte diluční objem 1 000 ml.

^c Upravenou počáteční rychlost (100 ml/hodinu) lze u následných infuzí (t.j. od 3. týdne dál) lze použít pouze v případě, že při předchozích infuzích nebyly zaznamenány reakce spojené s podáváním infuze. V opačném případě se nadále postupuje podle pokynů uvedených v tabulce pro rychlost infuze ve 2. týdnu.

Zvládnání reakcí souvisejících s infuzí

Před léčbou přípravkem DARZALEX má být ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí podána premedikace.

Při výskytu reakce související s infuzí jakéhokoli stupně/závažnosti infuzi přípravku DARZALEX ihned přerušte a řešte příznaky.

Zvládnutí reakce související s infuzí může dále vyžadovat snížení rychlosti infuze nebo ukončení léčby přípravkem DARZALEX jak je popsáno dále (viz bod 4.4).

- Stupeň 1 až 2 (mírné až středně závažné): jakmile odezní příznaky reakce související s infuzí, obnovte infuzi maximálně poloviční rychlostí, než při které reakce související s infuzí vznikla. Pokud se u pacienta neobjeví žádné další příznaky reakce související s infuzí, lze pokračovat ve zvyšování rychlosti infuze dle klinicky příslušných hodnot a intervalů až do maximální rychlosti 200 ml/hodinu (tabulka 4).
- Stupeň 3 (závažné): jakmile odezní příznaky reakce související s infuzí, zvažte obnovení infuze maximálně poloviční rychlostí, než při které reakce vznikla. Pokud se u pacienta další příznaky neobjeví, lze pokračovat ve zvyšování rychlosti infuze dle příslušných hodnot a intervalů (tabulka 4). Při opětovném výskytu příznaků stupně 3 výše uvedený postup opakujte. Pokud se potřetí vyskytnou příznaky reakce související s infuzí stupně ≥ 3 nebo vyšší, přípravek DARZALEX vysad'te natrvalo.
- Stupeň 4 (život ohrožující): léčbu přípravkem DARZALEX natrvalo vysad'te.

Vynechaná dávka (dávky)

Pokud dojde k vynechání plánované dávky přípravku DARZALEX, dávka má být podána co nejdříve a odpovídajícím způsobem má být upraveno dávkovací schéma, avšak je třeba dodržet léčebný interval.

Úpravy dávky

Snížení dávek přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Může být nutné opozdit podání dávky z důvodu umožnění obnovení krevního obrazu v případě hematologické toxicity (viz bod 4.4). Pro informace týkající se léčivých přípravků podávaných v kombinaci s přípravkem DARZALEX viz odpovídající souhrn údajů o přípravku.

Doporučená souběžná medikace

Předinfuzní medikace

Přibližně 1-3 hodiny před každou infuzí přípravku DARZALEX má být všem pacientům podána medikace ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí, a to následujícím způsobem:

- Kortikosteroid (dlouhodobě nebo střednědobě působící)
 - Monoterapie:
Methylprednisolon 100 mg, nebo ekvivalent, podaný intravenózně. Po druhé infuzi je možné dávku kortikosteroidu snížit (perorální nebo intravenózní methylprednisolon 60 mg).
 - Kombinovaná terapie:
Dexamethason 20 mg (nebo ekvivalent), podaný před každou infuzí přípravku DARZALEX. Pokud je kortikosteroidem základního režimu dexamethason, bude místo toho jako premedikace ve dnech infuze přípravku DARZALEX sloužit léčba dexamethasonem (viz bod 5.1).
Dexamethason se podává intravenózně před první infuzí přípravku DARZALEX, před následujícími infuzemi lze zvážit perorální podání. Pokud ve dnech, kdy se podávají infuze přípravku DARZALEX, pacient dostal jako premedikaci dexamethason, nemají se používat žádné další kortikosteroidy specifické pro základní režim (např. prednison).
- Antipyretika (perorální paracetamol 650 až 1000 mg)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 25 až 50 mg nebo ekvivalent).

Poinfuzní medikace

Poinfuzní medikace ke snížení rizika pozdních reakcí souvisejících s infuzí má být podána následujícím způsobem:

Monoterapie:

Perorální kortikosteroid (20 mg methylprednisolonu nebo ekvivalentní dávka střednědobě nebo dlouhodobě působícího kortikosteroidu v souladu s místními standardy) se má podat první a druhý den po všech infuzích.

Kombinovaná terapie:

Zvažte podání nízkodávkového perorálního methylprednisolonu (≤ 20 mg) nebo ekvivalentu den po infuzi přípravku DARZALEX. Nicméně jestliže je den po infuzi přípravku DARZALEX podán základním léčebným režimem určený kortikosteroid (např. dexamethason, prednison), další poinfuzní medikace nemusí být nutná (viz bod 5.1).

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zvaženo použití poinfuzní medikace zahrnující krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatátory a inhalační kortikosteroidy. Pokud se u pacienta po prvních čtyřech infuzích neobjeví žádné velké reakce související s infuzí, je možno tuto inhalační poinfuzní léčbu dle lékařova úsudku vysadit.

Profylaxe reaktivace viru herpes zoster

Je třeba zvážit antivirovou profylaxi jako prevenci reaktivace viru herpes zoster.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální studie s daratumumabem. Na základě analýz populační farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné předchozí studie s daratumumabem. Na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Úpravy dávky nejsou považovány za nezbytné (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku DARZALEX u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Přípravek DARZALEX je určen k intravenóznímu podání. Podává se jako intravenózní infuze po naředění roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9% roztok). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Reakce související s infuzí

Přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.8).

Během podávání infuze je nutno všechny pacienty sledovat s ohledem na IRR. U pacientů, u kterých se vyskytne IRR jakéhokoli stupně, pokračujte ve sledování po infuzi dokud příznaky nevyjmizí.

V klinických hodnoceních IRR byly hlášeny u přibližně poloviny pacientů léčených přípravkem DARZALEX.

Většina reakcí souvisejících s infuzí se objevila během první infuze a byla stupně 1-2 (viz bod 4.8). Čtyři procenta pacientů mělo reakci související s infuzí při více než jedné infuzi. Objevily se závažné reakce včetně bronchospasmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenze, laryngeálního edému a plicního edému. Příznaky převážně zahrnovaly ($\geq 5\%$) nosní kongesci, kašel, podráždění v hrdle, zimnici, zvracení a nauzeu. Méně časté hlášené příznaky byly sípání, alergická rinitida, pyrexie, hrudní diskomfort, pruritus a hypotenze (viz bod 4.8).

Aby se snížilo riziko reakcí souvisejících s infuzí, mají být pacienti před léčbou přípravkem DARZALEX premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy. Při reakci související s infuzí jakékoli závažnosti je nutno infuzi přípravku DARZALEX přerušit a podle potřeby při reakcích souvisejících s infuzí zahájit lékařská/podpurná opatření. U pacientů s IRR stupně 1, 2 nebo 3 je nutno při obnovování infuze snížit infuzní rychlost. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující (stupeň 4) reakce související s infuzí, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit (viz body 4.2 a 4.3).

Aby se snížilo riziko pozdních reakcí souvisejících s infuzí, mají být všem pacientům po infuzích přípravku DARZALEX podány perorální kortikosteroidy. U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zvaženo použití poinfuzní medikace (např. inhalační kortikosteroidy, krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatátory), jako součást profylaxe respiračních komplikací, které se mohou objevit (viz bod 4.2).

Neutropenie/Trombocytopenie

Přípravek DARZALEX může prohlubovat neutropenii a trombocytopenii vyvolanou základní terapií (viz bod 4.8).

Během léčby sledujte pravidelně krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. Pacienty s neutropenií sledujte ohledně příznaků infekce. Prodloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Měla by být rovněž zvažena možnost podpůrné péče spočívající v transfuzi nebo podání růstových faktorů.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38, který se v nízkých koncentracích nachází na červených krvinkách, což může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu. Je třeba vědět, že na červené krvinky navázaný daratumumab může maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v pacientově séru. Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno.

Před začátkem léčby přípravkem DARZALEX má být určena krevní skupina pacienta. Před zahájením léčby daratumumabem má být zvažena fenotypizace dle místní praxe. Genotypizace červených krvinek není nijak daratumumabem ovlivněna, a tak může být provedena kdykoli.

V případě plánované transfuze má být příslušné transfuzní středisko informováno o této interferenci s nepřímým antiglobulinovým testem (viz bod 4.5). V případě nutnosti neodkladné transfuze může být, v souladu se zvyklostmi krevní banky, podána nezkrížená AB0/Rh kompatibilní erytrocytární masa.

Interference se stanovením kompletní odpovědi

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka typu imunoglobulinu G1 kappa, která může být detekována jak elektroforézou sérových bílkovin (SPE) tak i imunofixací (IFE), které jsou používány ke klinickému monitorování endogenního M proteinu (viz bod 4.5). Tato interference může ovlivnit vyhodnocení kompletní odpovědi a progresu onemocnění u některých pacientů s myelomem vylučujícím IgG kappa protein.

Reaktivace viru hepatitidy B (HBV)

U pacientů léčených přípravkem DARZALEX byla hlášena reaktivace viru hepatitidy B, v některých případech fatální. Před zahájením léčby přípravkem DARZALEX je nutno u všech pacientů provést screening na HBV.

U pacientů s prokázanou pozitivní sérologií na HBV sledujte během léčby přípravkem DARZALEX a nejméně šest měsíců po jejím skončení klinické a laboratorní známky reaktivace HBV. Pacienty léčete podle současných klinických pokynů. Podle klinických indikací zvažte poradu s hepatologem. U pacientů, u kterých během léčby přípravkem DARZALEX dojde k reaktivaci HBV, léčbu přípravkem DARZALEX přerušete a zahajete vhodnou léčbu. Obnovení léčby přípravkem DARZALEX u pacientů, u nichž je reaktivace HBV odpovídajícím způsobem kontrolována, musí být prodiskutováno s lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou HBV.

Pomocné látky

Jedna 5ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 0,4 mmol (9,3 mg) sodíku, jedna 20ml injekční lahvička přípravku DARZALEX obsahuje 1,6 mmol (37,3 mg) sodíku. To odpovídá 0,46 %, respektive 1,86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků se musí v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenávat název a číslo šarže podávaného přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Vzhledem k tomu, že se jedná o monoklonální protilátku typu IgG1 κ , renální vylučování a metabolismus intaktního daratumumabu zprostředkovaný jaterními enzymy tedy pravděpodobně nepředstavují hlavní eliminační cesty. Nepředpokládá se, že změny enzymů metabolizujících léky ovlivní eliminaci daratumumabu. Díky vysoké afinitě k jedinečnému epitopu CD38 se neočekává, že ovlivňuje enzymy metabolizující léky.

Zhodnocení klinické farmakokinetiky daratumumabu v kombinaci s lenalidomidem, pomalidomidu, thalidomidu, bortezomibu a dexamethasonu neprokázalo klinicky relevantní lékové interakce mezi přípravkem DARZALEX a těmito léčivy s malou molekulou.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38 na povrchu červených krvinek a interferuje s testováním kompatibility krve včetně screeningu na protilátky a křížové zkoušky (cross-match) (viz bod 4.4). Mezi metody mitigující interferenci daratumumabu patří inkubace červených krvinek s dithiotreitem (DTT), který přerušuje vazbu daratumumabu na červené krvinky nebo jiné lokálně validované metody. Vzhledem k tomu, že systém krevních skupin Kell je také citlivý na účinek DTT, Kell-negativní jednotky mají být dodávány po vyloučení nebo identifikaci aloprotilátek pomocí DTT ošetřených červených krvinek. Alternativně může být zvážena fenotypizace nebo genotypizace (viz bod 4.4).

Interference s elektroforézou sérových bílkovin a imunofixací

Daratumumab může být detekován elektroforézou sérových bílkovin (SPE) a imunofixací (IFE) používaných k monitorování monoklonálních gamapatií s přítomností M proteinu. To může vést k falešně pozitivním výsledkům analýzy SPE a IFE u pacientů s IgG κ myelomovým proteinem ovlivňujícím počáteční posouzení kompletní odpovědi dle kritérií International Myeloma Working Group (IMWG). U pacientů s přetrvávající velmi dobrou částečnou odpovědí, u kterých se předpokládá interference daratumumabu, je třeba pro usnadnění stanovení kompletní odpovědi zvážit užití validovaného daratumumab-specifického IFE testu k rozpoznání od jakýchkoliv zbylých endogenních M proteinů v séru pacienta.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po ukončení léčby daratumumabem.

Těhotenství

K vyhodnocení rizik spojených s používáním daratumumabu během těhotenství nejsou k dispozici žádné údaje získané na lidech nebo zvířatech. Je známo, že monoklonální protilátky IgG1 po prvním trimestru těhotenství prostupují placentou. Proto se daratumumab nemá během těhotenství používat, ledaže by předpokládaný přínos léčby pro ženu převažoval nad potenciálními riziky pro plod. Pokud pacientka v průběhu používání tohoto léku otěhotní, je nutno ji informovat o potenciálních rizicích pro plod.

Kojení

Není známo, zda se daratumumab vylučuje do lidského nebo zvířecího mléka.

Mateřské IgG se do lidského mateřského mléka vylučují, nicméně do oběhu novorozence nebo kojence v podstatných množstvích nevstupují, protože jsou degradovány v gastrointestinálním traktu a neabsorbují se.

Účinek daratumumabu na novorozence nebo kojence není znám. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení a nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem DARZALEX.

Fertilita

Ke stanovení potenciálních účinků daratumumabu na fertilitu mužů a žen nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek DARZALEX nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně u pacientů užívajících daratumumab byla hlášena únava a to je třeba vzít v úvahu při řízení nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, bolest v zádech, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, periferní sensorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem a fibrilace síní.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 5 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem DARZALEX. Tyto údaje zohledňují informace získané při podání přípravku DARZALEX (16 mg/kg) 1530 pacientům s mnohočetným myelomem, včetně 1374 pacientů, kteří dostávali přípravek DARZALEX v kombinaci se základními režimy, a 156 pacientů, kteří přípravek DARZALEX dostávali v monoterapii. Rovněž byly zahrnuty nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$). V každé skupině četností, pokud je relevantní, jsou prezentovány nežádoucí účinky v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem léčených přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost	Incidence (%)	
			Všechny stupně	Stupeň 3-4
Infekce a infestace	Pneumonie ⁺	Velmi časté	18	12
	Bronchitida ^a		16	2
	Infekce horních dýchacích cest ^a		46	3
	Infekce močových cest	Časté	9	2
	Chřipka		5	1*
	Reaktivace viru hepatitidy B ^b	Méně časté	-	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a	Velmi časté	48	41
	Trombocytopenie ^a		35	22
	Anemie ^a		32	15
	Lymfopenie ^a		12	10
	Leukopenie ^a		14	8
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce ^b	Vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	14	1*
	Hyperglykémie	Časté	9	4
	Hypokalcemie		7	2
	Dehydratace		3	1*
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie	Velmi časté	23	2
	Bolest hlavy		13	< 1*
	Parestezie	Časté	7	< 1
Srdeční poruchy	Atriální fibrilace	Časté	4	2
Cévní poruchy	Hypertenze ^a	Velmi časté	11	5
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^a	Velmi časté	28	< 1*
	Dyspnoe ^a		22	3

	Plicní edém ^a	Časté	1	1
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	37	4
	Zácpa		27	1
	Nauzea		24	1*
	Zvracení		16	1*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Velmi časté	21	2
	Svalové spasmy		17	< 1*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	31	5
	Periferní otoky ^a		25	1
	Horečka		21	1*
	Asténie		17	2
	Zimnice	Časté	9	< 1*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ^c	Velmi časté	42	5

* Žádný stupeň 4

^a Označuje seskupení pojmů

^b Nežádoucí účinek zjištěný po registraci

Reakce související s infuzí zahrnují stavy, které byly zkoušejícími lékaři označené jako související s infuzí, viz níže.

Reakce související s infuzí

V klinických studiích (monoterapie a kombinovaná léčba; n = 1530) byla incidence reakcí související s infuzí všech stupňů 40 % ve spojení s první infuzí (16 mg/kg, 1. týden) přípravku DARZALEX, 2 % ve spojení s infuzí ve 2. týdnu a kumulativně 4 % ve spojení s následnými infuzemi. U méně než 1 % pacientů byly zaznamenány reakce související s infuzí 3./4. stupně ve 2. týdnu a v následných infuzích.

Medián doby nástupu těchto reakcí byl 1,5 hodin (rozmezí 0 až 72,8 hodin). Incidence úprav infuzí kvůli těmto reakcím byla 37 %. Mediány trvání infuzí dávky 16 mg/kg v 1. týdnu, ve 2. týdnu a následné infuze byly přibližně 7, 4 a 3 hodiny.

Těžké reakce související s infuzí zahrnovaly bronchospasmus, dušnost, otok hrtanu, plicní edém, hypoxii a hypertenzi. Jiné nežádoucí reakce související s infuzí zahrnovaly nosní kongesci, kašel, zimnici, podráždění v krku, zvracení a nauzeu (viz bod 4.4).

Ve studii MMY1001 pacienti léčení daratumumabem v kombinaci (n=97) dostávali první dávku daratumumabu 16 mg/kg v 1. týdnu rozdělenou do dvou dnů, tj. 8 mg/kg 1. den a 8 mg/kg 2. den. Incidence reakcí souvisejících s infuzí jakéhokoli stupně byla 42 %, přičemž 36 % pacientů mělo reakce související s infuzí 1. den v 1. týdnu, 4 % 2. den v 1. týdnu a 8 % při následných infuzích. Medián doby do nástupu reakce byl 1,8 hodiny (rozmezí: 0,1 až 5,4 hodiny). Incidence přerušení infuze v důsledku reakce byla 30 %. Medián trvání infuzí byl 4,2 hodiny 1. den v 1. týdnu, 4,2 hodiny 2. den v 1. týdnu a 3,4 hodiny při následných infuzích.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem DARZALEX v kombinované terapii byly infekce stupně 3 nebo 4 hlášeny následovně:

Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 27 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%.

Pneumonie byla nejčastěji hlášenou závažnou (stupeň 3 a 4) infekcí v těchto studiích. Ve studiích s aktivním komparátorem byla mezi režimy obsahujícími přípravek DARZALEX a kontrolními skupinami ukončení léčby v důsledku infekcí (1 až 4 %) a fatálních infekcí obecně zřídka a vyrovnaná. K fatálním infekcím primárně došlo v důsledku pneumonie a sepse.

Hemolýza

Existuje teoretické riziko hemolýzy. Nepřetržité sledování tohoto bezpečnostního signálu bude prováděno v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

Jiné zvláštní populace

Ve studii MMY3007 fáze 3, která srovnávala léčbu s D-VMP s léčbou VMP u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk, byla u podskupiny pacientů s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=89, VMP: n=84) bezpečnostní analýza konzistentní s celkovou populací (viz bod 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti. V klinické studii se intravenózně podávaly dávky až 24 mg/kg.

Léčba

Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC24

Mechanismus účinku

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1 κ , která se váže na protein CD38 exprimovaný ve velkém množství na povrchu nádorových buněk mnohočetného myelomu a v různých množstvích i na dalších typech buněk a tkání. Protein CD38 má mnohočetné funkce, jako je receptorem zprostředkovaná adheze, přenos buněčného signálu a enzymatická aktivita.

Bylo prokázáno, že daratumumab *in vivo* silně inhibuje růst nádorových buněk exprimujících CD38. Na základě studií *in vitro* může daratumumab využívat mnohočetné efektorové funkce, což vede k imunitně zprostředkované smrti nádorových buněk. Tyto studie naznačují, že daratumumab může prostřednictvím na komplementu závislé cytotoxicity (complement-dependent cytotoxicity - CDC), na protilátkách závislé, buňkami zprostředkované cytotoxicity (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity - ADCC) a na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (antibody-dependent cellular phagocytosis - ADCP) u malignit exprimujících CD38 indukovat lýzu nádorových buněk. Podskupina supresorových buněk odvozených z myeloidní buňky (myeloid derived suppressor cells) (CD38+ MDSC), regulačních T lymfocytů (CD38+T_{reg}) a B lymfocytů (CD38+B_{reg}) je snižována daratumumabem zprostředkovanou buněčnou lýzou. O T-lymfocytech (CD3 +, CD4 + a CD8 +) je rovněž známo, že exprimují CD38, v závislosti na stupni svého vývoje a úrovni aktivace. Významný nárůst celkového počtu CD4 + a CD8 + T-lymfocytů a procent lymfocytů byl pozorován v periferní plné krvi a kostní dřeni při léčbě daratumumabem. Kromě toho sekvenováním DNA buněčného receptoru T-lymfocytů bylo ověřeno, že klonalita T-lymfocytů byla zvýšena podáváním daratumumabu, což naznačuje jeho imunitní modulační účinky, které mohou přispět ke klinické odpovědi.

Po zesíťování (cross-linking) zprostředkovaném Fc indukoval daratumumab *in vitro* apoptózu. Daratumumab navíc moduloval enzymatickou aktivitu CD38, kdy inhiboval cyklázovou enzymatickou aktivitu a stimuloval hydrolázovou aktivitu. Význam těchto *in vitro* účinků v klinickém nastavení a důsledky pro růst nádoru nejsou dobře objasněny.

Farmakodynamické účinky

Počty NK buněk (Natural killer, přirození zabijáci) a T buněk

Je známo, že NK buňky exprimují velké množství CD38 a jsou tak náchylné k buněčné lýze zprostředkované daratumumabem. Při léčbě daratumumabem bylo pozorováno snížení absolutního počtu a procenta celkových NK buněk (CD16+CD56+) a aktivovaných (CD16+CD56^{dim}) NK buněk v periferní krvi a kostní dřeni. Výchozí počet NK však souvislost s klinickou odpovědí nevykázaly.

Imunogenita

Pacienti léčení daratumumabem v monoterapii (n=199) a v kombinované terapii (n=750) byli v mnoha časových bodech během léčby a až 8 týdnů po skončení léčby hodnoceni z hlediska tvorby antiterapeutických protilátek (anti-therapeutic antibody - ATA) proti daratumumabu. Po zahájení léčby daratumumabem nebyl žádný pacient v monoterapii a 2 pacienti ze 750 léčených kombinovanou terapií testováni s pozitivním výsledkem na protilátky proti daratumumabu; u 1 pacienta v kombinované terapii se vyvinuly přechodné neutralizační protilátky proti daratumumabu. Nicméně použitý test má limitace v detekci protilátek proti daratumumabu v přítomnosti vysokých koncentrací daratumumabu. Z tohoto důvodu nemusí být výskyt protilátek tímto testem spolehlivě stanoven.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

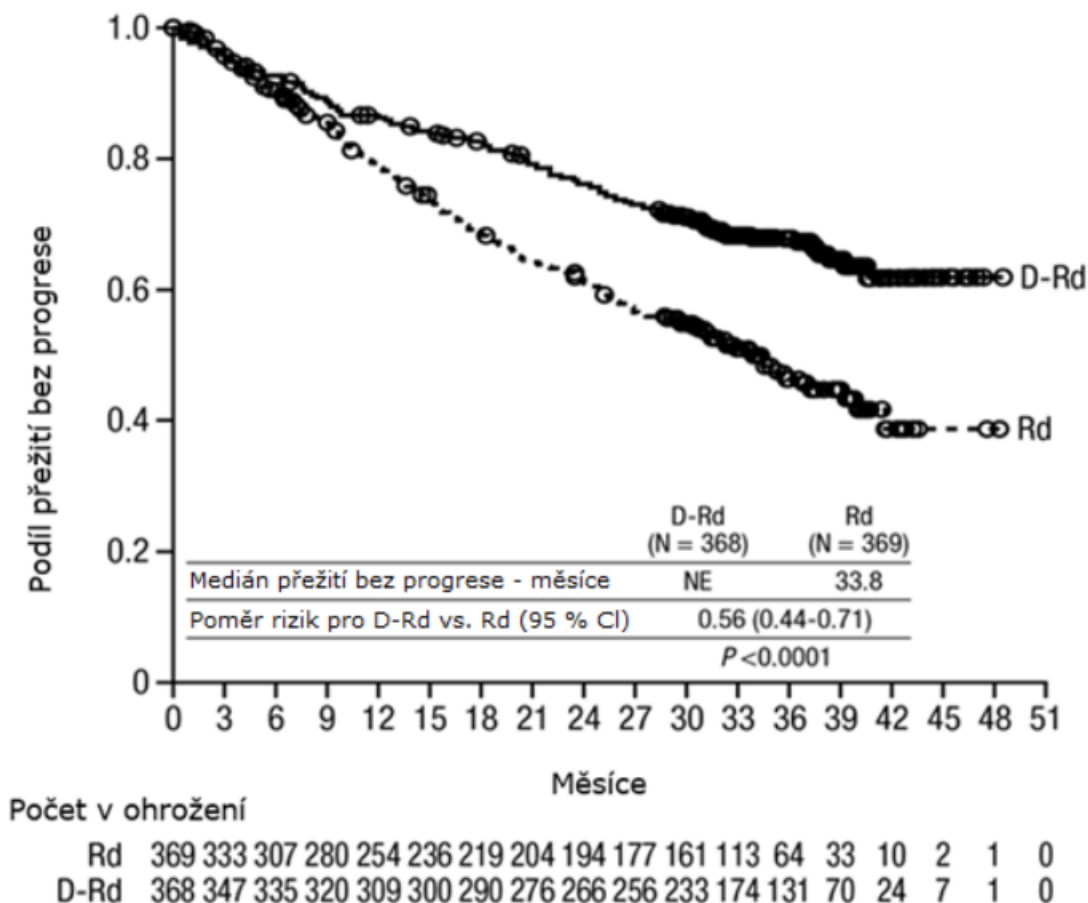
Kombinovaná léčba lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk:

Studie MMY3008, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem léčbu přípravkem DARZALEX 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v nízkých dávkách (DRd) s léčbou lenalidomidem a dexamethasonem v nízkých dávkách (Rd). Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních [4týdenních] cyklů) byl podáván s perorálním nebo intravenózním dexamethasonem v nízké dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů >75 let nebo s indexem tělesné hmotosti [BMI] <18,5). Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla jako premedikace před infuzí podávána dávka dexamethasonu. Úpravy dávkování lenalidomidu a dexamethasonu byly prováděny podle informací o přípravku poskytnutých výrobcem. Léčba v obou ramenech pokračovala do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Bylo randomizováno celkem 737 pacientů: 368 do skupiny DRd a 369 do skupiny Rd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly mezi oběma léčebnými skupinami podobné. Medián věku byl 73 (rozmezí: 45 až 90) let, přičemž 44 % pacientů bylo ve věku ≥ 75 let. Většina byla běloši (92 %), muži (52 %), 34 % mělo výkonnostní skóre 0 dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), 49,5 % mělo výkonnostní skóre 1 dle ECOG 1 a 17 % mělo výkonnostní skóre ≥ 2 dle ECOG. Dvacet sedm procent mělo onemocnění stadia I dle International Staging System (ISS), 43 % stadia II dle ISS a 29 % stadia III dle ISS. Účinnost byla hodnocena pomocí přežití bez progresse nemoci (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG).

Studie MMY3008 prokázala zlepšení přežití bez progresse nemoci (PFS) v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd; mediánu PFS nebylo v rameni DRd dosaženo a v rameni Rd byl 31,9 měsíce (poměr rizik [HR]=0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), což u pacientů léčených DRd představuje 44% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí. Výsledky aktualizované analýzy PFS přibližně 9 měsíců po původním klinickém ukončení nadále ukazují zlepšení PFS u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Mediánu PFS nebylo v rameni DRd dosaženo a v rameni Rd byl 33,8 měsíce (HR=0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,44, 0,71; $p < 0,0001$).

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3008



V tabulce 6 níže jsou uvedeny dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008.

Tabulka 6: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
Hodnota p ^b	<0,0001	
Striktní úplná odpověď (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Úplná odpověď (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Částečná odpověď (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR nebo lepší (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
Hodnota p ^b	<0,0001	
VGPR nebo lepší (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
Hodnota p ^b	<0,0001	
Výskyt negativity MRD ^{a,c} n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95% CI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Poměr šancí s 95% CI ^d	4.04 (2,55; 6,39)	
Hodnota p ^e	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethasone; MRD=minimální reziduální choroba; CI= interval spolehlivosti

^a Založeno na populaci všech léčených pacientů

^b Hodnota p z Cochran Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

^c Založeno na prahu 10⁻⁵

^d Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky. Odds ratio > 1 ukazuje na výhodnost DRd.

^e Hodnota p z Fisherova exaktního testu.

U respondérů byl medián doby do odpovědi 1,05 měsíce (rozmezí: 0,2 až 12,1 měsíce) ve skupině DRd a 1,05 měsíce (rozmezí: 0,3 až 15,3 měsíce) ve skupině Rd. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině DRd dosaženo a ve skupině Rd byl 34,7 měsíce (95% interval spolehlivosti: 30,8, nelze stanovit).

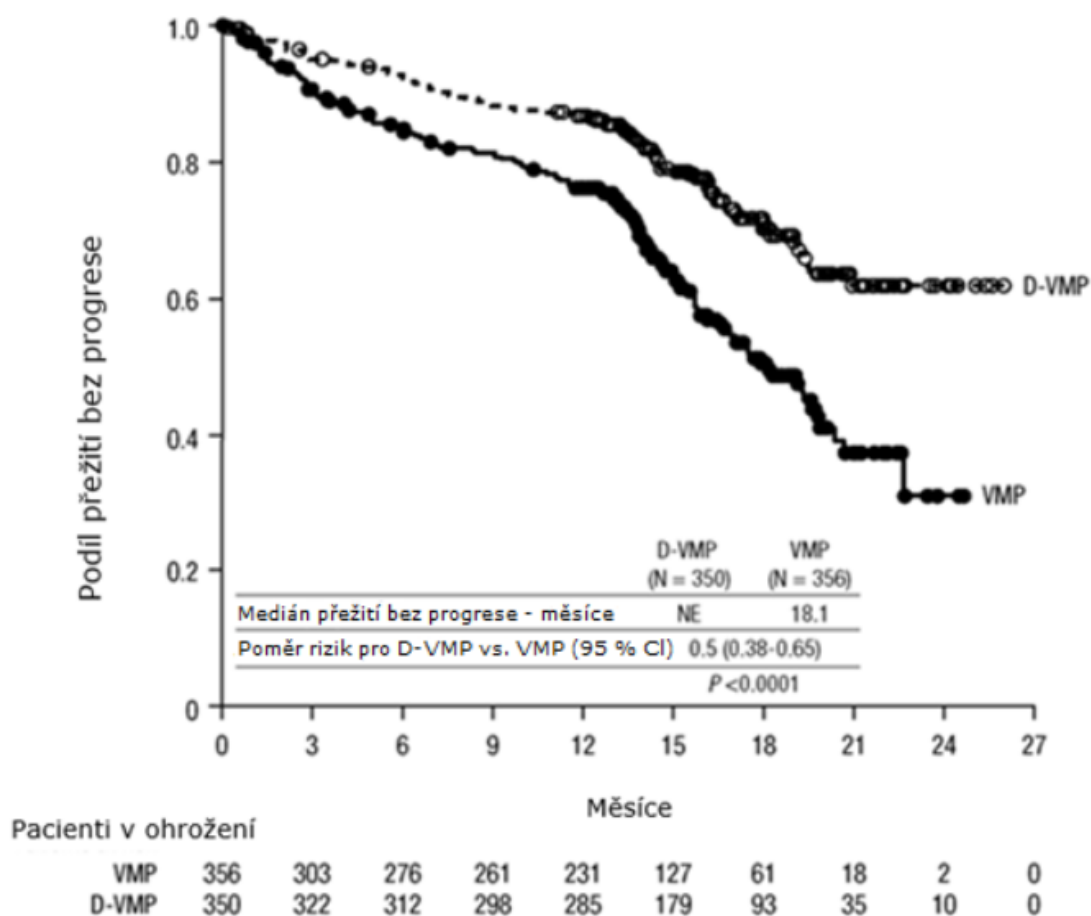
Kombinovaná léčba bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP) u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk:

Studie MMY3007, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu přípravkem DARZALEX 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP) s léčbou VMP u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem. Bortezomib se podával subkutánní (s.c.) injekcí v dávce 1,3 mg/m² plochy tělesného povrchu dvakrát týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu v prvním 6týdenním cyklu (cyklus 1; 8 dávek), následovalo podávání jednou týdně v 1., 2., 4. a 5. týdnu v dalších osmi 6týdenních cyklech (cykly 2 až 9; 4 dávky na jeden cyklus). Melfalan v dávce 9 mg/m² a prednison v dávce 60 mg/m² byly podávány perorálně 1 až 4. den devíti 6týdenních cyklů (cykly 1 až 9). Léčba přípravkem DARZALEX pokračovala do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 706 pacientů: 350 do skupiny léčené D-VMP a 356 do skupiny léčené VMP. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly mezi oběma léčebnými skupinami podobné. Medián věku byl 71 (rozmezí: 40 až 93) let, přičemž 30 % pacientů bylo ve věku ≥75 let. Většina byli běloši (85 %), ženy (54 %), 25 % mělo výkonnostní skóre 0 dle ECOG, 50 % mělo výkonnostní skóre 1 dle ECOG a 25 % mělo výkonnostní skóre 2 dle ECOG. Pacienti měli myelom s IgG/IgA/lehkým řetězcem v 64 %/22 %/10 % případech, 19 % mělo stadium nemoci I dle ISS, 42 % mělo stadium nemoci II dle ISS, 38 % mělo stadium nemoci III dle ISS a 84 % mělo cytogenetiku se standardním rizikem. Účinnost byla hodnocena pomocí PFS na základě kritérií IMWG.

Primární analýza PFS ve studii MMY3007 prokázala zlepšení ve skupině léčené D-VMP v porovnání se skupinou léčenou VMP; mediánu PFS nebylo ve skupině léčené D-VMP dosaženo, ve skupině léčené VMP byl 18,1 měsíce (HR=0,5; 95% interval spolehlivosti: 0,38, 0,65; p<0,0001), což představuje 50% snížení rizika progresse nemoci nebo úmrtí u pacientů s D-VMP. Výsledky aktualizované analýzy PFS přibližně 4 měsíce po původním klinickém ukončení nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů ve skupině léčené D-VMP v porovnání se skupinou léčenou VMP. Mediánu PFS nebylo ve skupině s D-VMP dosaženo, ve skupině s VMP I byl 19,3 měsíce (HR=0,46; 95% interval spolehlivosti: 0,36, 0,60; p<0,0001).

Obrázek 2: Kaplan-Meierova křivka primární analýzy PFS ve studii MMY3007



Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007 jsou uvedeny v tabulce 7 níže.

Tabulka 7: Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Hodnota p ^b	<0,0001	
Striktní úplná odpověď (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Úplná odpověď (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Částečná odpověď (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Míra negativity MRD (95% CI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Poměr šancí s 95% CI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
Hodnota p ^e	<0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti

^a Založeno na populaci všech léčených pacientů

^b Hodnota p z Cochran Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu.

^c Založeno na prahu 10^{-5}

^d Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky. Odds ratio > 1 ukazuje na výhodnost D-VMP.

^e Hodnota p z Fisherova exaktního testu.

U respondérů byl medián doby do odpovědi 0,79 měsíce (rozmezí: 0,4 až 15,5 měsíce) ve skupině léčené přípravkem DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem a 0,82 měsíce (rozmezí: 0,7 až 12,6 měsíce) ve skupině léčené bortezomibem, melfalanem a prednisonem. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině s D-VMP dosaženo, ve skupině s VMP byl 21,3 měsíce (rozmezí: 18,4, nelze odhadnout).

Byla provedena analýza podskupiny pacientů ve věku nejméně 70 let nebo pacientů ve věku 65 až 69 let s výkonnostním skóre 2 dle ECOG nebo mladších než 65 let s významnou komorbiditou nebo s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Výsledky účinnosti u této podskupiny byly konzistentní s celkovou populací. U této podskupiny nebylo ve skupině D-VMP mediánu PFS dosaženo, ve skupině VMP byl 17,9 měsíce (poměr rizik = 0,56; 95% interval spolehlivosti: 0,42, 0,75; p<0,0001). Celková míra odpovědi byla 90 % ve skupině léčené přípravkem DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem a 74 % ve skupině léčené bortezomibem, melfalanem a prednisonem (míra VGPR: 29 % ve skupině D-VMP a 26% ve skupině VMP; CR: 22 % ve skupině D-VMP a 18 % ve skupině VMP; míra sCR: 20 % ve skupině D-VMP a 7 % ve skupině VMP). Výsledky ohledně bezpečnosti byly u této skupiny konzistentní s celkovou populací. Dále byly analýzy bezpečnosti u podskupiny pacientů s výkonnostním skóre 2 dle ECOG (D-VMP: n=89, VMP: n=84) rovněž konzistentní s celkovou populací.

Relabující/refrakterní mnohočetný myelom

Monoterapie:

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku DARZALEX v monoterapii při léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, jejichž předcházející terapie zahrnovala proteinázový inhibitor a imunomodulační látku, u kterých došlo při poslední terapii k progresi onemocnění, byla prokázána ve dvou otevřených studiích.

Ve studii MMY2002 dostávalo do progresu nemoci 106 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem 16 mg/kg přípravku DARZALEX. Medián věku pacientů byl 63,5 roku (rozmezí 31 až 84 let), 11% pacientů bylo ve věku ≥ 75 let, 49 % byli muži a 79 % byli běloši. Medián předchozích linií léčby, které pacienti dostali, byl 5. Osmdesát procent pacientů předtím podstoupilo autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplantation - ASCT). Předchozí terapie zahrnovaly bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) a karfilzomib (50 %). Při zařazení do studie bylo 97 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby, 95 % bylo refrakterních jak na léčbu inhibitorem proteazomu (PI), tak na terapii imunomodulačním lékem (IMiD), 77 % bylo refrakterních na alkylační činidla, 63 % bylo refrakterních na pomalidomid a 48 % pacientů bylo refrakterních na léčbu karfilzomibem.

V tabulce 8 níže jsou uvedeny výsledky účinnosti předem plánované předběžné analýzy založené na vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí.

Tabulka 8: Výsledky účinnosti vyhodnocené nezávislou posudkovou komisí ve studii MMY2002

Kritérium účinnosti	DARZALEX 16 mg/kg n = 106
Celková míra odpovědi ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95% CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Striktní kompletní odpověď (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
kompletní odpověď (CR) [n]	0
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Částečná odpověď (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Míra klinického přínosu (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medián trvání léčebné odpovědi [měsíce (95% CI)]	7.4 (5,5; NE)
Medián doby do odpovědi [měsíce (rozmezí)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primární kritérium účinnosti (kritéria International Myeloma Working Group)
CI = interval spolehlivosti; NE = nebylo stanoveno; MR = minimální odpověď

Celková míra odpovědi (ORR) ve studii MMY2002 byla podobná bez ohledu na typ předchozí léčby myelomu.

Při aktualizaci výsledků přežití s mediánem trvání doby následného sledování 14,7 měsíce byl medián celkového přežití (OS) 17,5 měsíce (95% interval spolehlivosti: 13,7; nelze určit).

Ve studii GEN501 dostávalo do progresu nemoci 42 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem přípravek DARZALEX v dávce 16 mg/kg. Medián věku pacientů byl 64 let (rozmezí 44 až 76 let), 64 % byli muži a 76 % byli běloši. Medián předchozích linií léčby, které pacienti dostali, byl 4. Sedmdesát čtyři procenta pacientů předtím podstoupilo ASCT. Předchozí terapie zahrnovaly bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) a karfilzomib (19 %). Při zařazení do studie bylo 76 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby, 64 % bylo refrakterních jak na léčbu inhibitorem proteazomu (PI), tak na terapii imunomodulačním lékem (IMiD), 60 % bylo refrakterních na alkylační činidla, 36 % bylo refrakterních na pomalidomid a 17 % pacientů bylo refrakterních na léčbu karfilzomibem.

Předem plánovaná předběžná analýza ukázala, že léčba daratumumabem v dávce 16 mg/kg vedla k 36% celkové míře odpovědi (ORR) s 5 % úplných odpovědí (CR) a 5 % velmi dobrých částečných odpovědí (VGPR). Medián doby do odpovědi byl 1 měsíc (rozmezí: 0,5 až 3,2). Medián trvání léčebné odpovědi nebyl dosažen (95% interval spolehlivosti: 5,6 měsíce; nelze určit).

Při aktualizaci výsledků přežití s mediánem trvání doby následného sledování 15,2 měsíce nebylo mediánu celkového přežití dosaženo (95% interval spolehlivosti: 19,9 měsíce; nelze určit), přičemž 74 % subjektů bylo stále naživu.

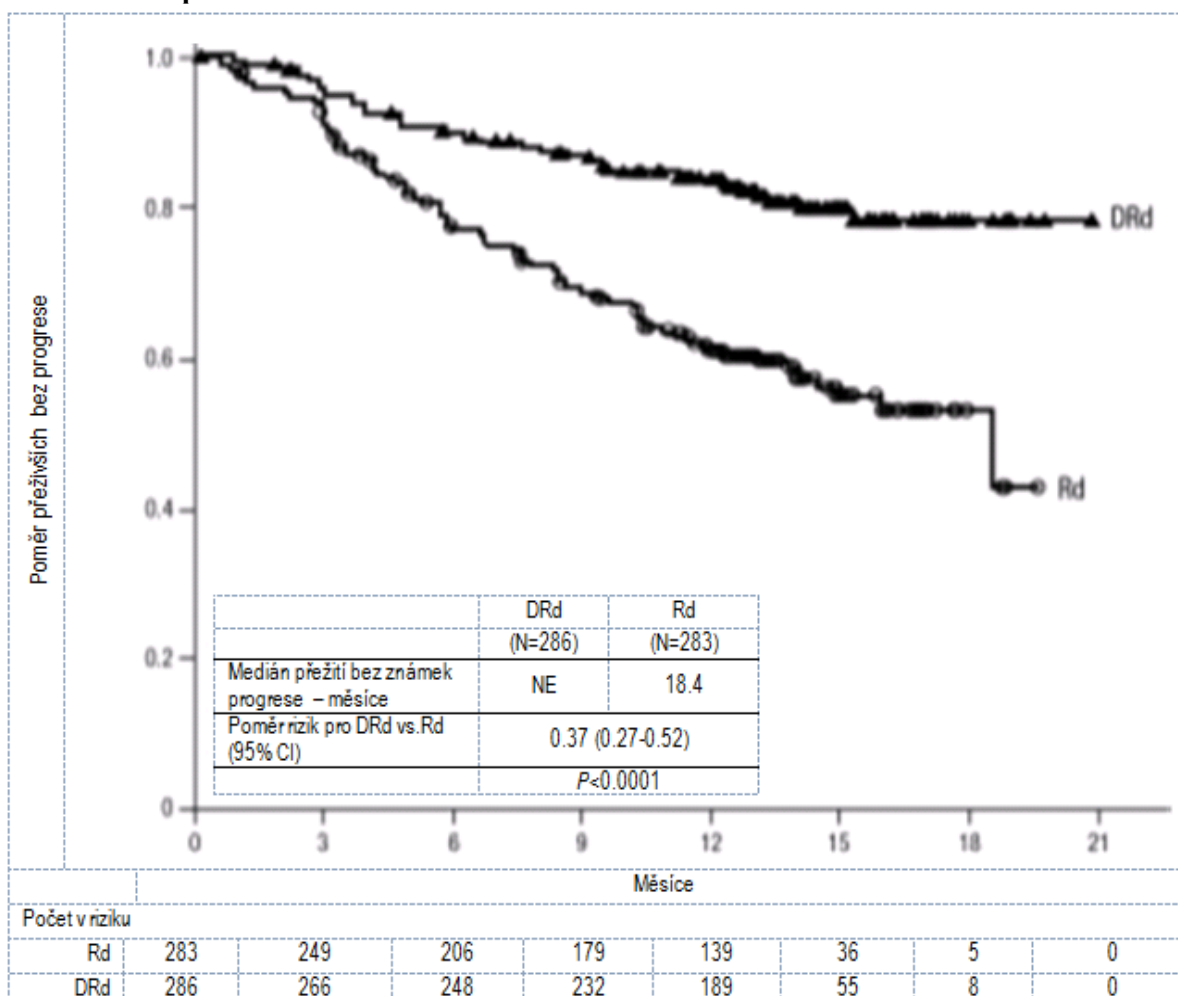
Kombinovaná léčba s lenalidomidem:

V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3003) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (DRd) s léčbou lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně ve dnech 1-21 opakovaného 28denního [4týdenního] cyklu) byl podáván spolu s nízkou dávkou dexamethasonu 40 mg týdně (nebo sníženou dávkou 20 mg týdně u pacientů starších 75 let nebo BMI <18,5). Během dnů, kdy byla podávána infuze přípravku DARZALEX, bylo podáno 20 mg dexamethasonu jako medikace před infuzí a zbývající část byla podána den po infuzi. Léčba pokračovala v obou ramenech až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 569 pacientů; z toho 286 do DRd ramene a 283 do Rd ramene studie. Demografická charakteristika a charakteristika onemocnění na začátku studie byly podobné při srovnání skupiny léčené přípravkem DARZALEX a kontrolní skupiny. Střední věk pacientů byl 65 let (rozmezí 34 až 89 let) a 11 % bylo ≥ 75 let. Většina pacientů (86 %) dostávala předchozí léčbu PI, 55 % pacientů dostalo předchozí léčbu IMiD, včetně 18 % pacientů, kteří dostali předchozí léčbu lenalidomidem, a 44 % pacientů bylo léčeno jak PI, tak i IMiD. Na počátku studie bylo 27 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby. Osmnáct procent (18 %) pacientů bylo refrakterních pouze na PI a 21 % bylo refrakterních na bortezomib. Pacienti, kteří byli rezistentní na lenalidomid, byli ze studie vyloučeni.

Studie MMY3003 prokázala zlepšení PFS v DRd rameni ve srovnání s Rd ramenem; v DRd rameni nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Rd byl 18,4 měsíce (HR=0,37; 95 % CI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$), což představuje 63% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí pacientů léčených s DRd (viz obrázek 3).

Obrázek 3: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3003



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003 jsou uvedeny v tabulce 9 níže.

Tabulka 9: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003

Počet pacientů s hodnotitelnou odpovědí	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Celková odpověď (sCR + CR + VGPR + PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-hodnota ^a	< 0.0001	20 (7,2)
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	51 (18,1)	33 (12,0)
Kompletní odpověď (CR)	70 (24,9)	69 (25,0)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	92 (32,7)	89 (32,2)
Částečná odpověď	48 (17,1)	
Medián času do odpovědi [měsíce (95% CI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Medián trvání odpovědi [měsíce (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
Negativní poměr MRD (95% CI) ^b (%)	29,0 (23,8, 34,7)	7,8 (4,9, 11,5)
Poměr šancí s 95% CI ^c	4,85 (2,93, 8,03)	
p-hodnota ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti; NE = není odhadnutelný.

^a p-hodnota z Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrát testu.

^b Z populace intent-to-treat a limitu 10^{-4}

^c Za použití chi-kvadrát odhadu společného poměru šancí. Poměr šancí > 1 svědčí pro výhodu DRd.

^d p-hodnota je odvozena z pravděpodobnostního poměru chi-kvadrát testu.

Medián OS nebyl dosažen pro žádné z léčebných ramen. Při celkové střední době následného sledování 13,5 měsíce byl poměr rizik pro OS 0,64 (95% CI: 0,40, 1,01; p=0,0534).

Kombinovaná léčba s bortezomibem:

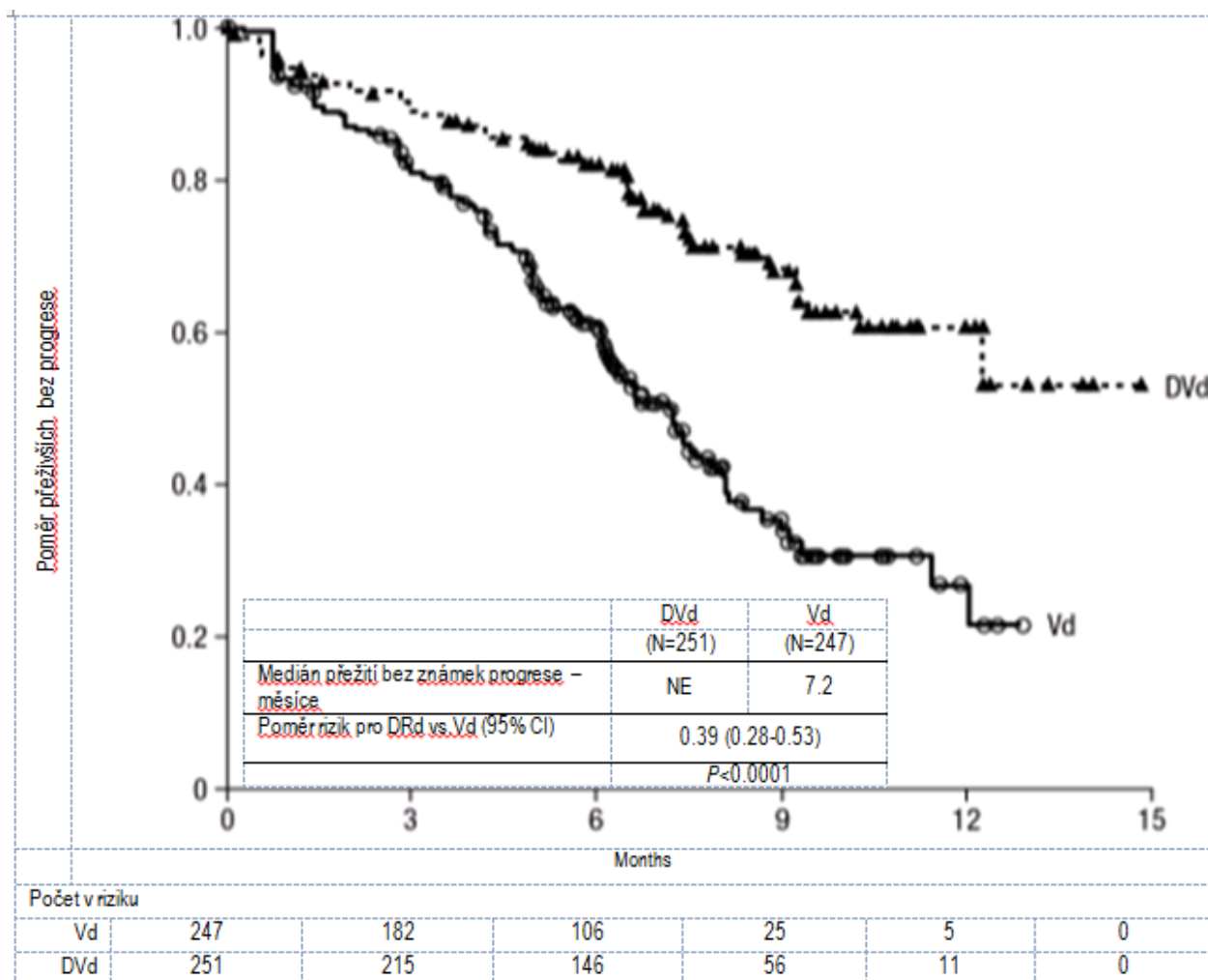
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3004) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (DVd) s léčbou bortezomibem a dexamethasonem (Vd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Bortezomib byl podáván s.c. injekcí, nebo i.v. infuzí v dávce 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu dvou týdnů (ve dnech 1, 4, 8 a 11) v opakovaných 21denních (3týdenních) léčebných cyklech v počtu celkem 8 cyklů. Dexamethason byl podáván perorálně v dávce 20 mg ve dnech 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, a 12 každého z 8 cyklů bortezomibu (80 mg/týden po dobu dvou ze tří týdnů cyklu bortezomibu) nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů starších 75 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] <18,5), nedostatečně kontrolovaným diabetes mellitus nebo při známé předchozí netoleranci na léčbu steroidy. Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla podána dávka 20 mg dexamethasonu ve formě preinfuzní léčby. Léčba přípravkem DARZALEX pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 498 pacientů; z toho 251 v DVd rameni a 247 v Vd rameni studie. Demografická charakteristika a charakteristika onemocnění na začátku studie byly podobné při srovnání skupiny léčené přípravkem DARZALEX a kontrolní skupiny. Střední věk pacientů byl 64 let (rozmezí 30 až 88 let) a 12 % bylo ≥ 75 let. Šedesát devět procent (69 %) pacientů dostávalo předchozí léčbu PI (66 % z toho dostalo bortezomibem) a 76 % pacientů dostávalo léčbu IMiD (42 % z toho dostalo lenalidomid).

Na počátku studie bylo 32 % pacientů refrakterních na poslední linii léčby. Třicet tři procent (33 %) pacientů bylo refrakterní pouze vůči IMiD, a 28 % bylo refrakterní na lenalidomid. Pacienti, kteří byli rezistentní na bortezomib, byli ze studie vyloučeni.

Studie MMY3004 prokázala zlepšení PFS v rameni DVd ve srovnání s ramenem Vd; v rameni DVd nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Vd byl 7, 2 měsíce (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001), což představuje 61% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí pacientů léčených s DVd versus Vd (viz obrázek 4).

Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka PFS ve studii MMY3004



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004 jsou uvedeny v tabulce 10 níže.

Tabulka 10: Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004

Počet pacientů s hodnotitelnou odpovědí	DRd (n=240)	Vd (n=234)
Celková odpověď (sCR + CR + VGPR + PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletní odpověď (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Částečná odpověď	57 (2,8)	80 (34,2)
Medián času do odpovědi [měsíce (95 % CI)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Medián trvání odpovědi [měsíce (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Negativní poměr MRD (95 % CI) b (%)	13,5 % (9,6 %, 18,4 %)	2,8 % (1,1 %, 5,8 %)
Poměr šancí s 95 % CI ^c	5,37 (2,33; 12,37)	
p-hodnota ^d	0,000006	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimální reziduální choroba; CI = interval spolehlivosti; NE = není odhadnutelný.

^a p-hodnota z Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrát testu.

^b Z populace intent-to-treat a limitu 10^{-4}

^c Za použití chi-kvadrát odhadu společného poměru šancí. Poměr šancí > 1 svědčí pro výhodu DRd.

^d p-hodnota je odvozena z pravděpodobnostního poměru chi-kvadrát testu.

Medián OS nebyl dosažen pro žádné z léčebných ramen. Při celkové střední době následného sledování 7,4 měsíce (95 % CI: 0,0, 14,9), byl poměr rizik pro OS 0,77 (95 % CI: 0,47, 1,26; $p=0,2975$).

Elektrofyzologie srdce

U daratumumabu jako velké bílkoviny je jen nízká pravděpodobnost přímé interakce s iontovými kanály. Účinek daratumumabu na QTc interval byl hodnocen v otevřené studii u 83 pacientů (studie GEN501) s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem po podání infuze daratumumabu (4 až 24 mg/kg). Lineární smíšené PK-DK analýzy neukázaly žádné velké zvýšení průměrné hodnoty QTcF intervalu (tj. vyšší než 20 ms) při C_{max} daratumumabu.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem DARZALEX u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daratumumabu po intravenózním podání daratumumabu v monoterapii byla u pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem hodnocena při dávkách od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

V kohortách dostávajících dávky 1 až 24 mg/kg se maximální koncentrace v séru (C_{max}) po první dávce zvýšily přibližně na dávce závislým způsobem a distribuční objem byl v souladu s počáteční distribucí do plasmatického kompartmentu. Po poslední týdenní infuzi vzrostla C_{max} více než na dávce závislým způsobem, což je v souladu s target mediated dispozicí léku. Zvýšení AUC bylo vyšší, než by odpovídalo dávce a clearance (CL) se se zvyšující se dávkou snižovala. Tato pozorování naznačují, že CD38 může být při vyšších dávkách saturován, načež je vliv cílové vazebné clearance minimalizován a clearance daratumumabu se blíží lineární clearance endogenního IgG1. Clearance se rovněž snižuje při opakovaných dávkách, což může souviset s poklesem nádorové zátěže.

Terminální poločas se se zvyšující se dávkou a při opakovaných dávkách prodlužuje. Střední hodnota (standardní odchylka [SD]) odhadovaného terminálního poločasu daratumumabu po první dávce 16 mg/kg byla 9 (4,3) dní. Odhadovaný terminální poločas daratumumabu po předcházející dávce 16 mg/kg se zvýšil, ale nejsou dostatečné údaje pro spolehlivý odhad. Na základě analýzy populační farmakokinetiky byla střední hodnota (SD) poločasu spojeného s nespecifickou lineární eliminací přibližně 18 (9) dní; toto je terminální poločas, který lze očekávat při úplné saturaci cílové zprostředkované clearance při opakovaném podávání daratumumabu.

Na konci týdenního podávání dle doporučeného schématu v monoterapii a dávce 16 mg/kg byla střední hodnota (SD) sérové hodnoty C_{max} 915 (410,3) mikrogramů/ml, přibližně 2,9násobně vyšší, než po první infuzi. Střední hodnota (SD) sérových koncentrací před dávkou (minimum) na konci týdenního podávání byla 573 (331,5) mikrogramů/ml.

Byly provedeny čtyři analýzy populační farmakokinetiky s cílem popsat farmakokinetické vlastnosti daratumumabu a vyhodnotit vliv kovariátů na rozložení daratumumabu u pacientů s mnohočetným myelomem; analýza 1 (n=223) u pacientů léčených přípravkem DARZALEX v monoterapii, zatímco analýza 2 (n=694), analýza 3 (n=352) a analýza 4 (n=355) byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem léčených kombinovanými terapiemi obsahujícími daratumumab. Analýza 2 zahrnovala 694 pacientů (=326 pro lenalidomid-dexamethason; n = 246 pro bortezomib-dexamethason; n=99 pro pomalidomid-dexamethason; n=11 pro bortezomib-melfalan-prednison a n=12 pro bortezomib-thalidomid-dexamethason), analýza 3 zahrnovala 352 pacientů (bortezomib-melfalan-prednison) a analýza 4 zahrnovala 355 pacientů (lenalidomid-dexamethason).

Na základě analýzy populační farmakokinetiky daratumumabu v monoterapii (analýza 1), se rovnovážného stavu daratumumabu dosáhne přibližně 5 měsíců po zahájení dávkování každé 4 týdny

(při 21. infuzi), přičemž střední hodnota (SD) poměru mezi C_{max} v rovnovážném stavu k C_{max} po první dávce byla 1,6 (0,5). Střední hodnota (SD) centrálního distribučního objemu je 56,98 (18,07) ml/kg.

Tři dodatečné populační PK analýzy (analýza 2, analýza 3 a analýza 4) byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem, kteří byli léčeni daratumumabem v různých kombinačních terapiích. Profily koncentrace daratumumabu v závislosti na čase byly podobné po podání v monoterapii nebo v kombinované léčbě. Střední hodnota odhadovaného terminálního poločasu při lineární clearance v kombinované terapii byla přibližně 15 až 23 dnů

Na základě čtyř analýz populační farmakokinetiky (analýzy 1 až 4) bylo zjištěno, že tělesná hmotnost je statisticky významnou kovariantou clearance daratumumabu. Proto je u pacientů s mnohočetným myelomem dávkování založené na tělesné hmotnosti správnou dávkovací strategií.

U všech doporučených dávkovacích schémat u 1 309 pacientů s mnohočetným myelomem byla provedena simulace farmakokinetiky daratumumabu. Výsledky simulace potvrdily, že podání první dávky rozděleně nebo v jedné dávce vede k podobné farmakokinetice, s výjimkou farmakokinetického profilu během prvního dne léčby.

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

Na základě čtyř individuálních analýz populační farmakokinetiky (1 až 4) u pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) neměl věk (rozmezí: 31-93 let) na farmakokinetiku daratumumabu žádný klinicky důležitý vliv, přičemž expozice daratumumabu byla mezi mladšími (věk <65 let, n=518) a staršími (ve věku ≥65 až <75 let, n=761; ve věku ≥75 let, n=334) pacienty podobná.

Pohlaví nemělo na expozici daratumumabu klinicky významný vliv v populačních PK analýzách.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny. Byly provedeny čtyři individuální populační farmakokinetické analýzy, které byly založeny na stávajících údajích o renálních funkcích u pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4), které zahrnovaly celkem 441 pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu [CR_{CL}] ≥90 ml/min), 621 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CR_{CL} <90 a ≥60 ml/min), 523 pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CR_{CL} <60 a ≥30 ml/min) a 27 pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin či terminálním onemocněním ledvin (CR_{CL} <30 ml/min). Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly žádné klinicky důležité rozdíly v expozici daratumumabu pozorovány.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny. Vzhledem k tomu, že molekuly IgG jako je daratumumab nejsou metabolizovány v játrech, je nepravděpodobné, že by změny jaterních funkcí nějakým způsobem měly vliv na eliminaci daratumumabu.

U pacientů léčených daratumumabem v monoterapii nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) byly provedeny čtyři individuální populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovaly celkem 1404 pacientů s normální funkcí jater (celkový bilirubin [TB] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ horní hranici normálu [ULN]), 189 pacientů s lehkou poruchou funkce jater (TB 1,0 x až 1,5 x ULN nebo AST > ULN) a 8 pacientů se středně těžkou (TB > 1,5 x 3,0 x ULN; n=7) nebo těžkou (TB > 3,0 x ULN; n=1) poruchou funkce jater. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici daratumumabu mezi pacienty s poruchou funkce jater a pacienty s normální funkcí jater.

Rasa

Na základě čtyř individuálních analýz populační farmakokinetiky u pacientů léčených buď daratumumabem v monoterapii, nebo různými kombinovanými terapiemi (analýzy 1 až 4) byla expozice daratumumabu u bělošských (n=1371) a nebělošských subjektů (n=242) podobná.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické údaje byly odvozeny ze studií daratumumabu na šimpanzích a se zástupnou protilátkou proti CD38 na opicích Cynomolgus. Testy chronické toxicity nebyly provedeny.

Karcinogenita a genotoxicita

Studie na zvířatech hodnotící karcinogenní potenciál daratumumabu nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Studie na zvířatech hodnotící potenciální účinky daratumumabu na reprodukci nebo vývoj nebyly provedeny.

Fertilita

Studie na zvířatech stanovující potenciální účinky na fertilitu mužů nebo žen nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

ledová kyselina octová
mannitol (E 421)
polysorbát 20
trihydrát natrium-acetátu
chlorid sodný
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

24 měsíců

Po naředění

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, přípravek má být použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele, přičemž doba při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C) a bez přístupu světla nesmí přesáhnout 24 hodin a následná doba při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a pokojovém světle (včetně doby infuze) nesmí přesáhnout 15 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

5 ml koncentráту v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 100 mg daratumumabu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.
20 ml koncentrátu v injekční lahvičce ze skla třídy I s elastomerovou zátkou a s hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 400 mg daratumumabu. Balení obsahuje jednu injekční lahvičku.
Přípravek Darzalex je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekční lahvičky + 5 x 20 ml injekční lahvičky).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Infuzní roztok připravte za dodržování aseptických podmínek následovně:

- Na základě hmotnosti pacienta vypočítejte dávku (mg), celkový objem (ml) roztoku přípravku DARZALEX a potřebný počet injekčních lahviček přípravku DARZALEX.
- Zkontrolujte, že roztok přípravku DARZALEX je bezbarvý až žlutý. Nepoužívejte ho, pokud obsahuje neprůsvitné částice, má změněnou barvu nebo v něm jsou jiné cizí částice.
- Při dodržení aseptických postupů odeberte z infuzního vaku/nádoby takový objem 0,9% roztoku chloridu sodného, který odpovídá požadovanému objemu roztoku přípravku DARZALEX.
- Odeberte nezbytné množství roztoku přípravku DARZALEX a nařeďte jej na příslušný objem přidáním do infuzního vaku/nádoby obsahujícího/obsahující 0,9% roztok chloridu sodného (viz bod 4.2). Infuzní vaky/nádoby musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE). Nařeďte za příslušných aseptických podmínek. Veškerý nepoužitý přípravek zbývající v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Vak/nádobu jemně obračejte, čímž se roztok promíchá. Netřepejte.
- Parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolujte na výskyt pevných částic a změny barvy. V naředěných roztocích mohou vzniknout velmi malé, průsvitné až bílé proteinové částice, protože daratumumab je protein. Pokud zjistíte zjevně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice, roztok nepoužívejte.
- Vzhledem k tomu, že přípravek DARZALEX neobsahuje žádné konzervační látky, naředěný roztok má být podán během 15 hodin (včetně doby trvání infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a při pokojovém osvětlení.
- Pokud nebude roztok použit okamžitě, lze ho uchovávat až po dobu 24 hod v chladničce (při teplotě 2 °C až 8 °C) chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzní soupravy vybavené regulátorem průtoku a in-line, sterilním, nepyrogenním, proteiny málo vázajícím polyethersulfonovým (PES) filtrem (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Použity musí být podávací soupravy z polyurethanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Přípravek DARZALEX nepodávejte stejnou infuzí současně s jinými léčivy.
- Neuschovávejte žádný nespotebovaný infuzní roztok k dalšímu použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. května 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A
ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky na PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí před uvedením přípravku DARZALEX (daratumumabum) na trh v každém členském státě (MS) schválit obsah a formát edukačních materiálů zaměřených na zvýšení povědomí o závažném identifikovaném riziku „Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (pozitivní nepřímý Coombsův test)“ a poskytnout návod, jak jej zvládat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde bude DARZALEX (daratumumabum) uveden na trh, všem pacientům, kterým bude přípravek předepisován a všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou mít k přípravku přístup, byla podána následující informace.

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a krevní banky musí obsahovat následující klíčové údaje:

- Návod pro zdravotnické pracovníky a krevní banky, jak postupovat v případě interference s krevními testy a jak minimalizovat rizika z této interference vyplývající.
- Kartu pacienta.

Návod pro zdravotnické pracovníky a krevní banky musí obsahovat následující klíčové údaje:

- Před začátkem léčby daratumumabem má být u všech pacientů určena krevní skupina, v úvahu připadá také fenotypizace.
- Pozitivní nepřímý Coombsův test (interference s křížovou zkouškou krve) způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu, a proto je třeba pacientovi doporučit, aby u sebe nosil „Kartu pacienta“ ještě 6 měsíců po ukončení léčby.
- Daratumumab se váže na červené krvinky (RBC) a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v séru pacienta.
- Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno.
- Mezi metody mitigující tuto interferenci patří inkubace červených krvinek s dithiotreitem (DTT), který přerušuje vazbu daratumumabu na červené krvinky nebo jiné lokálně ověřené metody. Vzhledem k tomu, že systém krevních skupin Kell je také citlivý na účinek DTT, mají být po vyloučení nebo identifikaci aloprotilátek pomocí DTT ošetřených červených krvinek podány Kell-negativní jednotky. Alternativně může být zvážena genotypizace.
- V případě nutnosti neodkladné transfuze může být, v souladu se zvyklostmi krevní banky, podána nezkrížená AB0/Rh kompatibilní erytrocytární masa.
- V případě plánované transfuze má být příslušné transfuzní středisko informováno o této interferenci s nepřímým antiglobulinovým testem.
- Doporučení k nahlédnutí do souhrnu údajů o přípravku (SmPC).
- Odkaz na nutnost předání „Karty pacienta“ pacientům a doporučit jim, aby nahlédli do příbalové informace (PIL)

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové údaje:

- Varovné upozornění pro všechny zdravotnické pracovníky pečující o daného pacienta, včetně případů emergenčních ošetření a zákroků, o tom, že pacient je léčen přípravkem DARZALEX (daratumumabem) a že tato léčba je spojována se závažným identifikovaným rizikem interference s krevním testováním (minoritních antigenů) (pozitivní nepřímý Coombsův test), který může přetrvávat po dobu až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu a jasné doporučení, aby pacient u sebe nosil tuto kartu ještě 6 měsíců po ukončení léčby.
- Kontaktní údaje na lékaře, který DARZALEX (daratumumab) předepsal.
- Odkaz na nutnost přečtení příbalové informace pro pacienta (PIL).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO ZAHAJOVACÍ BALENÍ OBSAHUJÍCÍ 11 BALENÍ (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
daratumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 100 mg (20 mg/ml).
Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 400 mg (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová 99%, mannitol (E 421), polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
Zahajovací balení: 11 injekčních lahviček (6 x 5 ml injekčních lahviček + 5 x 20 ml injekčních lahviček)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1101/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (100mg/400mg) PRO JEDNU INJEKČNÍ LAHVIČKU JAKO SOUČÁST MEZIOBAL/SOUČÁST ZAHAJOVACÍHO BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
daratumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 100 mg (20 mg/ml).
Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 400 mg (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina octová 99%, mannitol (E 421), polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička, 100 mg/5 ml
1 injekční lahvička, 400 mg/20 ml
Součást zahajovacího balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1101/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 100 mg/400 mg (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
daratumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 100 mg (20 mg/ml).
Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 400 mg (20 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: ledová kyselina octová, mannitol (E 421), polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, chlorid sodný, voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička, 100 mg/5 ml
1 injekční lahvička, 400 mg/20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Netřepejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
daratumumabum
Intravenózní podání po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok daratumumabum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek DARZALEX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek DARZALEX podán
3. Jak se přípravek DARZALEX podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek DARZALEX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek DARZALEX a k čemu se používá

Co je přípravek DARZALEX

Přípravek DARZALEX je určen k léčbě rakoviny a obsahuje léčivou látku daratumumab. Ta patří do skupiny léčiv nazývaných „monoklonální protilátky“. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které jsou schopné rozpoznat a připojit se na konkrétní cíl v těle. Daratumumab působí tím, že se naváže na specifické nádorové buňky ve Vašem těle a imunitní systém je tak může zničit.

K čemu se přípravek DARZALEX používá

Přípravek DARZALEX se používá u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří mají typ rakoviny nazývaný „mnohočetný myelom“. Jde o rakovinu kostní dřeně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek DARZALEX podán

Přípravek DARZALEX Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na daratumumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás výše uvedené týká, přípravek DARZALEX nepoužívejte. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než Vám bude přípravek DARZALEX podán, se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku DARZALEX, se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

Reakce související s infuzí

Přípravek DARZALEX je podáván jako intravenózní infuze (kapačka) do žíly. Před každou infuzí přípravku DARZALEX a po ní Vám budou podány léky, které napomáhají snížit riziko vzniku reakcí souvisejících s infuzí (viz část „Léky podávané během léčby přípravkem DARZALEX“ v bodě 3). Tyto reakce se mohou objevit během infuze nebo v průběhu 3 dnů po infuzi.

V některých případech můžete mít těžkou alergickou reakci, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo svědivou vyrážku (kopřivku). Pokud Vás postihne některá z reakcí souvisejících s infuzí uvedená na začátku bodu 4, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokud Vás postihne reakce související s infuzí, můžete potřebovat další léky nebo může být potřeba infuzi zpomalit nebo zastavit. Pokud tato reakce vymizí nebo se zlepší, lze infuzi znovu zahájit. Výskyt těchto reakcí je nejpravděpodobnější při první infuzi. Pokud jste již jednou reakci související s infuzí měl(a), je její opětovný výskyt méně pravděpodobný. Pokud Vás postihne silná reakce související s infuzí, může Váš lékař rozhodnout, že Vám přípravek DARZALEX nebude podán.

Snížení počtu krvinek v krvi

Přípravek DARZALEX může snížit počty bílých krvinek, které pomáhají v boji s infekcí a krvinek nazývaných krevní destičky, které pomáhají při srážení krve. Sdělte svému lékaři, pokud se u Vás objeví horečka nebo pokud se Vám tvoří modřiny nebo máte známky krváčení.

Krevní transfuze

Pokud potřebujete krevní transfuzi, bude Vám napřed proveden krevní test na určení krevní skupiny. Přípravek DARZALEX může výsledky tohoto testu ovlivnit. Osobě, která krevní test provádí, sdělte, že je Vám podáván přípravek DARZALEX.

Hepatitida B

Pokud jste někdy měl(a) nebo byste nyní mohl(a) mít infekci virem hepatitidy B, sdělte to svému lékaři. To proto, že přípravek DARZALEX by mohl způsobit opětovnou aktivaci viru hepatitidy B. Váš lékař před léčbou přípravkem DARZALEX zkontroluje, zda nemáte známky této infekce, a kontrolu bude provádět v průběhu léčby a nějakou dobu po ní. Pokud se u Vás objeví zhoršující se únava nebo zežloutnutí kůže nebo bělma očí, ihned to sdělte svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek DARZALEX nepodávejte dětem ani mladým lidem ve věku pod 18 let. To proto, že není známo, jaký na ně může mít přípravek vliv.

Další léčivé přípravky a přípravek DARZALEX

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro léky, které můžete koupit bez lékařského předpisu a rostlinné přípravky.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než Vám bude přípravek DARZALEX podán.

Pokud otěhotníte v průběhu léčby tímto přípravkem, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru. Se svým lékařem se rozhodnete, zda je přínos tohoto léku pro Vás větší, než riziko pro dítě.

Antikoncepce

Ženy léčené přípravkem DARZALEX musí během léčby a 3 měsíce po ní používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Se svým lékařem se rozhodnete, zda přínos kojení pro Vaše dítě převažuje nad rizikem pro Vaše dítě. To proto, že tento lék může prostupovat do lidského mateřského mléka, přičemž není známo, jaký bude mít na dítě vliv.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po použití přípravku DARZALEX se můžete cítit unavený(á), což může ovlivnit schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

Přípravek DARZALEX obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 5 ml injekční lahvičce 9,3 mg sodíku (což je hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 0,46 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou u dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné 20 ml injekční lahvičce 37,3 mg sodíku (což je hlavní složka kuchyňské soli). To odpovídá 1,86 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou u dospělého.

3. Jak se přípravek DARZALEX podává

Jaké množství přípravku se podává

Vaši dávku a schéma dávkování přípravku DARZALEX vypočítá Váš lékař. Dávka přípravku DARZALEX bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti.

Obvyklá zahajovací dávka přípravku DARZALEX je 16 mg na kg tělesné hmotnosti. Přípravek DARZALEX může být podáván samostatně nebo společně s jinými léky používanými k léčbě mnohočetného myelomu.

V případě podávání samostatně se přípravek DARZALEX podává následovně:

- prvních 8 týdnů jednou týdně,
- poté po dobu 16 týdnů jednou každé 2 týdny,
- následně jednou každé 4 týdny pokud se Váš stav nezhorší.

Pokud se přípravek DARZALEX podává spolu s dalšími léky, může Váš lékař změnit dobu mezi dávkami i počet léčebných kúr.

V prvním týdnu Vám může lékař dávku přípravku DARZALEX podat rozdělenou do dvou po sobě jdoucích dní.

Jak se přípravek podává

Přípravek DARZALEX Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. Podává se jako kapačka do žíly („intravenózní infuze“) v průběhu několika hodin.

Léky podávané během léčby přípravkem DARZALEX

Možná budete potřebovat léky ke snížení možnosti pásového oparu.

Před každou infuzí přípravku DARZALEX Vám budou podány léky, které pomáhají snížit riziko vzniku reakcí souvisejících s infuzí. Ty mohou zahrnovat:

- léky na alergické reakce (antihistaminika),
- léky proti zánětu (kortikosteroidy),
- léky proti horečce (jako paracetamol).

Po každé infuzi přípravku DARZALEX Vám budou podány léky (jako jsou kortikosteroidy) s cílem snížit riziko výskytu reakcí souvisejících s infuzí.

Lidé s dýchacími problémy

Pokud máte dýchací problémy, jako je astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), budou vám podávány k inhalaci léky, které Vám pomohou při dýchacích problémech:

- léky napomáhající udržet průchodnost dýchacích cest v plicích (bronchodilatátory),
- léky snižující otok a podráždění v plicích (kortikosteroidy).

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku DARZALEX, než mělo být

Tento lék Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra. Pokud Vám bude podáno příliš velké množství (nadměrná dávka), což je nepravděpodobné, bude Vás lékař sledovat, zda Vás nepostihly nežádoucí účinky.

Pokud se zapomenete dostavit k podání přípravku DARZALEX

Je velmi důležité, abyste se dostavil(a) na všechna podání léku, aby léčba mohla skutečně fungovat. Pokud na návštěvu k podání léku zapomenete, sjednejte si další co nejdříve. Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Reakce související s infuzí

Svého lékaře nebo zdravotní sestru ihned informujte, pokud se u Vás v průběhu infuze nebo během 3 dnů po ní objeví některý z následujících příznaků reakce související s infuzí. Můžete potřebovat další léky nebo bude nutno infuzi zpomalit nebo zastavit.

Tyto reakce jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- zimnice;
- bolesti v krku, kašel;
- nevolnost (pocit na zvracení);
- zvracení;
- svědění v nose, výtok z nosu nebo ucpaný nos;
- pocit dušnosti nebo jiné dýchací problémy.

Jiné časté příznaky (mohou postihnout až 1 z 10 osob) jsou:

- nepříjemný pocit na hrudi;
- točení hlavy nebo závratě (nízký krevní tlak);
- svědění;
- sípání.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob):

- těžká alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje, rtů, úst, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním nebo svědivou vyrážku (kopřivku).

Pokud Vás postihne některá z výše uvedených reakcí souvisejících s infuzí, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- horečka;
- pocit velké únavy;
- průjem;
- zácpa;
- snížení chuti k jídlu;
- bolest hlavy;
- nervové poškození, které může způsobovat brnění, znecitlivění nebo bolest;
- vysoký krevní tlak;
- svalové křeče;
- otoky rukou, kotníků nebo nohou;
- pocit slabosti;
- bolest v zádech;
- zimnice;
- plicní infekce (pneumonie);
- zánět průdušek (bronchitida);
- infekce dýchacích cest – jako je nos, dutiny nebo hrdlo;

- nízký počet červených krvinek, které v krvi přenášejí kyslík (anemie);
- nízký počet bílých krvinek, které napomáhají bojovat s infekcemi (neutropenie, lymfopenie, leukopenie);
- nízký počet typu krvinek nazývaných krevní destičky, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nepravidelný srdeční rytmus (fibrilace síní);
- hromadění tekutin v plicích, což vede k dušnosti;
- chřipka;
- infekce močových cest;
- dehydratace;
- vysoké hladiny cukru v krvi;
- nízké hladiny vápníku v krvi;
- neobvyklé pocity na kůži (jako je brnění nebo mravenčení).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zánět jater (hepatitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek DARZALEX uchovávat

Přípravek DARZALEX bude uchováván v nemocnici nebo na klinice.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek DARZALEX obsahuje

- Léčivou látkou je daratumumabum. Jeden mililitr koncentrátu obsahuje daratumumabum 20 mg. Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 100 mg (20 mg/ml). Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentrátu obsahuje daratumumabum 400 mg (20 mg/ml).
- Pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, mannitol (E 421), polysorbát 20, trihydrát natrium-acetátu, chlorid sodný a voda pro injekci (viz bod 2, „Přípravek DARZALEX obsahuje sodík“).

Jak přípravek DARZALEX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek DARZALEX je koncentrát pro infuzní roztok a je to bezbarvá až žlutá kapalina.

Přípravek DARZALEX se dodává v papírových krabičkách obsahujících 1 skleněnou injekční lahvičku.

Přípravek DARZALEX je také dodáván ve formě zahajovacího balení, které obsahuje 11 injekčních lahviček: (6 x 5 ml injekčních lahviček + 5 x 20 ml injekčních lahviček).

Držitel rozhodnutí o registraci

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Výrobce

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Nizozemí

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM.RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Infuzní roztok připravte za dodržování aseptických podmínek následovně:

- Na základě hmotnosti pacienta vypočítejte dávku (mg), celkový objem (ml) roztoku přípravku DARZALEX a potřebný počet injekčních lahviček přípravku DARZALEX.
- Zkontrolujte, že roztok přípravku DARZALEX je bezbarvý až žlutý. Nepoužívejte ho, pokud obsahuje neprůsvitné částice, má změněnou barvu nebo v něm jsou jiné cizí částice.
- Při dodržení aseptických postupů odeberte z infuzního vaku/nádoby takový objem 0,9% roztoku chloridu sodného, který odpovídá požadovanému objemu roztoku přípravku DARZALEX.
- Odeberte nezbytné množství roztoku přípravku DARZALEX a nařeďte jej na příslušný objem přidáním do infuzního vaku/nádoby obsahujícího/obsahující 0,9% roztok chloridu sodného. Infuzní vaky/nádoby musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE). Nařeďte za příslušných aseptických podmínek. Veškerý nepoužitý přípravek zbyvající v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Vak/nádoby jemně obraťte, čímž se roztok promíchá. Netřepejte.
- Parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolujte na výskyt pevných částic a změny barvy. V naředěných roztocích mohou vzniknout velmi malé, průsvitné až bílé proteinové částice, protože daratumumab je protein. Pokud zjistíte zjevně neprůsvitné částice, změnu barvy nebo cizí částice, roztok nepoužívejte.
- Vzhledem k tomu, že přípravek DARZALEX neobsahuje žádné konzervační látky, naředěný roztok má být podán během 15 hodin (včetně doby trvání infuze) při pokojové teplotě (15 °C až 25 °C) a při pokojovém osvětlení.
- Pokud nebude roztok použit okamžitě, lze ho uchovávat až po dobu 24 hod v chladničce (při teplotě 2 °C až 8 °C) chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzní soupravy vybavené regulátorem průtoku a in-line, sterilním, nepyrogenním, proteiny málo vázajícím polyethersulfonovým (PES) filtrem (velikost pórů 0,22 nebo 0,2 mikrometru). Použity musí být podávací soupravy z polyurethanu (PU), polybutadienu (PBD), PVC, PP nebo PE.
- Přípravek DARZALEX nepodávejte stejnou infuzí současně s jinými léčivými.
- Neuschovávejte žádný nespotebovaný infuzní roztok k dalšímu použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků se musí v dokumentaci pacienta zřetelně zaznamenávat název a číslo šarže podávaného přípravku.