

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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 (IgG1 κ) proti antigenu CD38, která je vytvářena savčí buněčnou linií (ovaria křečička čínského - Chinese Hamster Ovary) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 5ml injekční lahvička infuzního roztoku obsahuje 273,3 mg sorbitolu (E 420).
Jedna 20ml injekční lahvička infuzního roztoku obsahuje 1 093 mg sorbitolu (E 420).

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 bortezumibem, melfalanem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s bortezumibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk.
- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo bortezumibem 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 vykazali progresi onemocnění.

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 náležité léčivé přípravky. Viz níže „Doporučené souběžné léčivé přípravky“, „Zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí“ a bod 4.4.

Dávkování

Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (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 a dexamethasonem (Rd) (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 onemocnění ^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

Dexamethason se má podávat v dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let).

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 přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti 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 onemocnění ^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 osmi 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, thalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

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

Tabulka 3: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem ([VTd]; režim se 4týdenním cyklem)

Léčebná fáze	Týdny	Schéma
Indukce	1. až 8. týden	týdně (celkem 8 dávek)
	9. až 16. týden ^a	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)
Ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT		
Konsolidace	1. až 8. týden ^b	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)

^a První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 9. týdnu

^b První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 1. týdnu při opětovném nasazení léčby po ASCT

Dexamethason se má podávat 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu v dávce 40 mg, 1. a 2. den 3. a 4. cyklu v dávce 40 mg a v následujících dnech podání (8., 9., 15., 16. den) 3. a 4. cyklu v dávce 20 mg. 1., 2., 8., 9., 15. a 16. den 5. a 6. cyklu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg.

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 a dexamethasonem (3týdenní cyklus)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 16 mg/kg tělesné hmotnosti podávaná jako intravenózní infuze podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 4.

Tabulka 4: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Vd) (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 onemocnění ^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

1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den prvních 8 léčebných cyklů podávání bortezomibu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let, u pacientů s podváhou (BMI < 18,5) a u pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo s předchozí intolerancí léčby steroidy.

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

Rychlost infuze

Po nařazení se infuze přípravku DARZALEX musí podat intravenózně příslušnou počáteční infuzní rychlostí, jak je uvedeno v tabulce 5 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 5 dále.

Tabulka 5: Infuzní rychlosti podávání přípravku DARZALEX (16 mg/kg)

	Diluční objem	Počáteční rychlost (první hodina)	Zvýšení rychlosti ^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 se mají podat léčivé přípravky ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí.

Při výskytu reakce související s infuzí jakéhokoli stupně/závažnosti infuzi přípravku DARZALEX ihned přerušete 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 (lehké až středně těžké): 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 5).
- Stupeň 3 (těžké): 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 5). 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

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.

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Premedikace

Ke snížení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí se všem pacientům 1 až 3 hodiny před každou infuzí přípravku DARZALEX má podat premedikace, a to následovně:

- 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 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 25 až 50 mg nebo ekvivalent).

Postmedikace

Postmedikace 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 (začíná se den po infuzi).
- 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 postmedikace nemusí být nutná (viz bod 5.1).

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zváženo použití postmedikace zahrnující krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy. Pokud se u pacienta po prvních čtyřech infuzích neobjeví žádné velké reakce související s infuzí, je možno tuto inhalační postmedikaci 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 dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální studie s daratumumabem. Na základě populačních analýz farmakokinetiky není u pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky 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 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

Přípravek DARZALEX může vyvolat závažné reakce související s infuzí (IRR), včetně anafylaktických reakcí (viz bod 4.8). Tyto reakce mohou být život ohrožující a byly hlášeny fatální následky.

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 nevymizí.

V klinických studiích byly IRR 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, plicního edému a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem). Příznaky převážně zahrnovaly nasální kongesci, kašel, podráždění v hrdle, zimnici, zvracení a nauzeu. Méně časté hlášené příznaky byly sípání, alergická rinitida, pyrexie, hrudní diskomfort, pruritus, hypotenze a rozmazané vidění (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/podpůrná 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 reakce (stupeň 4) související s infuzí, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a trvale 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 postmedikace (např. inhalační kortikosteroidy, krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia), jako součást profylaxe respiračních komplikací, které se mohou objevit. Pokud se objeví oční příznaky, přerušete infuzi přípravku DARZALEX a před opětovným zahájením léčby přípravkem DARZALEX zajistíte okamžité oftalmologické vyšetření (viz bod 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

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

Během léčby má být pravidelně sledován krevní obraz podle předepsaných informací základních terapií. U pacientů s neutropenií mají být sledovány známky infekce. Prodloužení intervalu mezi dávkami přípravku DARZALEX může být nutné k obnově hodnot krevního obrazu. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Má 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 erytrocytech, což může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat až 6 měsíců po poslední infuzi daratumumabu. Je třeba vědět, že na erytrocyty 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 erytrocytů 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 nezkrřížená AB0/RhD 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 s IgG kappa proteinem.

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 lečte 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 přerušte a zahajte 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

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E 420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmí být tento léčivý přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

U každého pacienta musí být před podáním tohoto léčivého přípravku zjištěna podrobná anamnéza se zaměřením na symptomy HIF.

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. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu CD38 se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky.

Zhodnocení klinické farmakokinetiky daratumumabu v kombinaci s lenalidomidem, pomalidomidem, thalidomidem, bortezomibem a dexamethasonem neprokázalo klinicky relevantní lékové interakce mezi daratumumabem a těmito léčivy s malou molekulou.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38 na povrchu erytrocytů 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 erytrocytů s dithiotreitem (DTT), který přerušuje vazbu daratumumabu na erytrocyty 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 erytrocytů. 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

Údaje o podávání daratumumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se daratumumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku 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 jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, dušnost, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, astenie, periferní sensorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly sepsi, pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem a fibrilace síní.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených přípravkem DARZALEX. Tyto údaje zohledňují informace získané při podání přípravku DARZALEX (16 mg/kg) 2 066 pacientům s mnohočetným myelomem, včetně 1 910 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.

Ve studii MMY3006 byl v porovnání s ramenem léčeným VTd a s těmi, kteří dokončili mobilizaci, počet přibývajících buněk CD34+ v rameni léčeném D-VTd číselně nižší (medián: D-VTd: $6,3 \times 10^6$ /kg; VTd $8,9 \times 10^6$ /kg), v porovnání s pacienty ve skupině léčené VTd dostávalo více pacientů v rameni léčeném D-VTd plerixafor (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Míry přijetí transplantátu a rekonstituce krvetvorby byly u transplantovaných subjektů v ramenech léčených D-VTd a léčených VTd podobné (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; měřeno podle obnovy neutrofilů $> 0,5 \times 10^9$ /l, leukocytů $> 1,0 \times 10^9$ /l a trombocytů $> 50 \times 10^9$ /l bez transfuze).

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 jsou prezentovány nežádoucí účinky v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 6: 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	Infekce horních dýchacích cest ^a	Velmi časté	41	3
	Bronchitida ^a		17	2
	Pneumonie ^a		16	10
	Infekce močových cest	Časté	8	1
	Chřipka		5	1*
	Sepse ^a		4	4
	Cytomegalovirová infekce ^a		1	< 1*
	COVID-19 ^d		7	4
	Reaktivace viru hepatitidy B ^b	Méně časté	-	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a	Velmi časté	44	39
	Trombocytopenie ^a		31	19
	Anemie ^a		27	12
	Lymfopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		12	6
Poruchy imunitního systému	Hypogamaglobulinemie ^a	Časté	3	< 1*
	Anafylaktická reakce ^b	Vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	12	1
	Hyperglykemie	Časté	7	3
	Hypokalcemie		6	1
	Dehydratace		3	1*

Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie	Velmi časté	32	3
	Bolest hlavy		12	< 1*
	Parestezie		11	< 1
	Synkopa	Časté	2	2*
Srdeční poruchy	Atriální fibrilace	Časté	4	1
Cévní poruchy	Hypertenze ^a	Velmi časté	10	5
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^a	Velmi časté	25	< 1*
	Dyspnoe ^a		21	3
	Plicní edém ^a	Časté	1	< 1
Gastrointestinální poruchy	Zácpa	Velmi časté	33	1
	Průjem		32	4
	Nauzea		26	2*
	Zvracení		16	1*
	Pankreatitida ^a	Časté	1	1
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Bolest zad	Velmi časté	18	2
	Svalové spasmy		14	< 1*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	26	4
	Periferní otoky ^a		26	1
	Horečka		23	2
	Astenie		21	2
	Zimnice	Časté	9	< 1*
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ^c	Velmi časté	40	4

* Žádný stupeň 4.

^a Označuje seskupení pojmů.

^b Nežádoucí účinek zjištěný po registraci.

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

^d Incidence je založena na podskupině pacientů ze studií MMY3003, MMY3006, MMY3008 a MMY3013, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby dne 1. února 2020 (začátek pandemie COVID-19) nebo později.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí (IRR)

V klinických studiích (monoterapie a kombinované léčby; n = 2 066) byla incidence IRR jakéhokoli stupně 37 % ve spojení s první infuzí (16 mg/kg, 1. týden) přípravku DARZALEX, 2 % ve spojení s infuzí ve 2. týdnu a kumulativně 6 % ve spojení s následnými infuzemi. U méně než 1 % pacientů byly zaznamenány IRR 3./4. stupně ve 2. týdnu nebo v následných infuzích.

Medián doby nástupu těchto reakcí byl 1,5 hodiny (rozmezí 0 až 72,8 hodiny). Incidence úprav infuzí kvůli těmto reakcím byla 36 %. Mediány trvání infuzí dávky 16 mg/kg v 1. týdnu, ve 2. týdnu a následné infuze byly přibližně 7, 4 a 3 hodiny.

Těžké IRR zahrnovaly bronchospasmus, dušnost, laryngeální edém, plicní edém, oční nežádoucí reakce (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem), hypoxii a hypertenzi. Jiné nežádoucí IRR zahrnovaly nasální kongesci, kašel, zimnici, podráždění v krku, rozmazané vidění, zvracení a nauzeu (viz bod 4.4).

Pokud bylo podávání přípravku DARZALEX přerušeno při ASCT (studie MMY3006) po medián doby 3,75 (rozmezí: 2,4; 6,9) měsíce, byla při první infuzi po ASCT incidence reakcí souvisejících s infuzí při opětovném nasazení přípravku DARZALEX 11 %. Rychlost infuze/infuzní objem použité při opětovném nasazení přípravku byly stejné, jaké byly použity při poslední infuzi přípravku DARZALEX před přerušением kvůli ASCT. Reakce související s infuzí vyskytující se při opětovném nasazení přípravku DARZALEX po ASCT byly pokud jde o příznaky a jejich závažnost konzistentní (stupeň 3/4: <1 %) s příznaky hlášenými v předchozích studiích ve 2. týdnu nebo při následných infuzích.

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 IRR jakéhokoli stupně byla 42 %, přičemž 36 % pacientů mělo IRR 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 přerušeni 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: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumonie byla nejčastěji hlášenou závažnou (stupeň 3 a 4) infekcí v těchto studiích. Ve studiích s aktivním komparátorem ukončilo léčbu v důsledku infekcí 1 až 4 % pacientů. K fatálním infekcím primárně došlo v důsledku pneumonie a sepse.

U pacientů léčených přípravkem DARZALEX v kombinované terapii byly fatální infekce (stupeň 5) hlášeny následovně:

Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Klíč: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason.

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).

Starší pacienti

Z 2 459 pacientů, kteří dostávali DARZALEX v doporučené dávce, bylo 38 % ve věku 65 až 75 let a 15 % ve věku 75 let nebo starších. Na základě věku nebyly pozorovány celkově žádné rozdíly v účinnosti. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl vyšší u starších než u mladších pacientů. Mezi pacienty s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (n=1 213) byly nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly častěji u starších pacientů (≥ 65 let), pneumonie a sepse. Mezi pacienty s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk (n=710), byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, který se vyskytoval častěji u starších osob (≥ 75 let věku), pneumonie.

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 a známky

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 kvůli známkám a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory CD38 (klastr diferenciačního antigenu 38), ATC kód: L01FC01.

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), na protilátkách závislé, buňkami zprostředkované cytotoxicity (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) a na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (antibody-dependent cellular phagocytosis) 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 buněk však souvislost s klinickou odpovědí nevykázal.

Imunogenita

U pacientů léčených v klinických studiích intravenózním daratumumabem se u méně než 1 % z nich vyvinuly protilátky proti daratumumabu vyvolané léčbou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

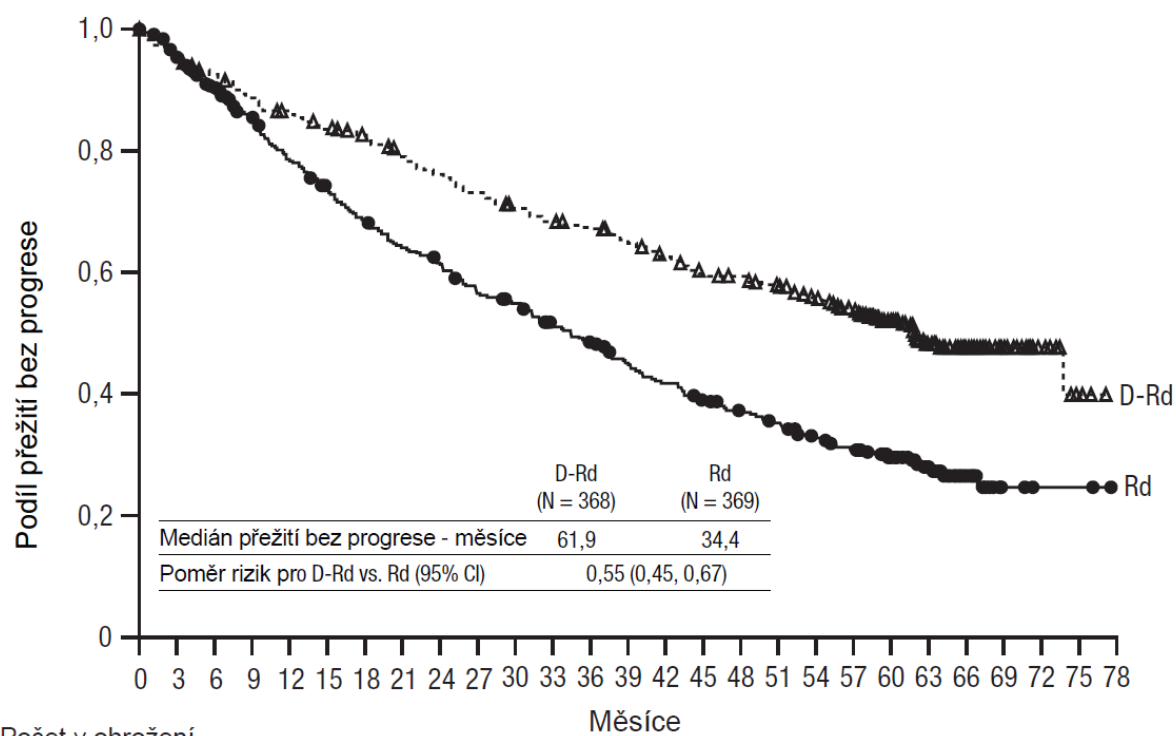
Kombinovaná léčba lenalidomidem a dexamethasonem u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk

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 hmotnosti [BMI] < 18,5). Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla jako premedikace podána dávka dexamethasonu. Úpravy dávkování lenalidomidu a dexamethasonu byly prováděny podle informací o přípravku poskytnutých výrobcem. Léčba v obou ramenech pokračovala do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Bylo randomizováno celkem 737 pacientů: 368 do ramene DRd a 369 do ramene 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 progresu onemocnění (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) a celkového přežití (OS).

Při mediánu sledování 28 měsíců prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3008 zlepšení 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 progresu onemocnění nebo úmrtí. Výsledky aktualizované analýzy PFS při mediánu sledování 64 měsíců nadále vykazují zlepšení PFS u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Medián PFS byl 61,9 měsíce v rameni DRd a 34,4 měsíce v rameni Rd (HR=0,55; 95% interval spolehlivosti: 0,45; 0,67).

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3008

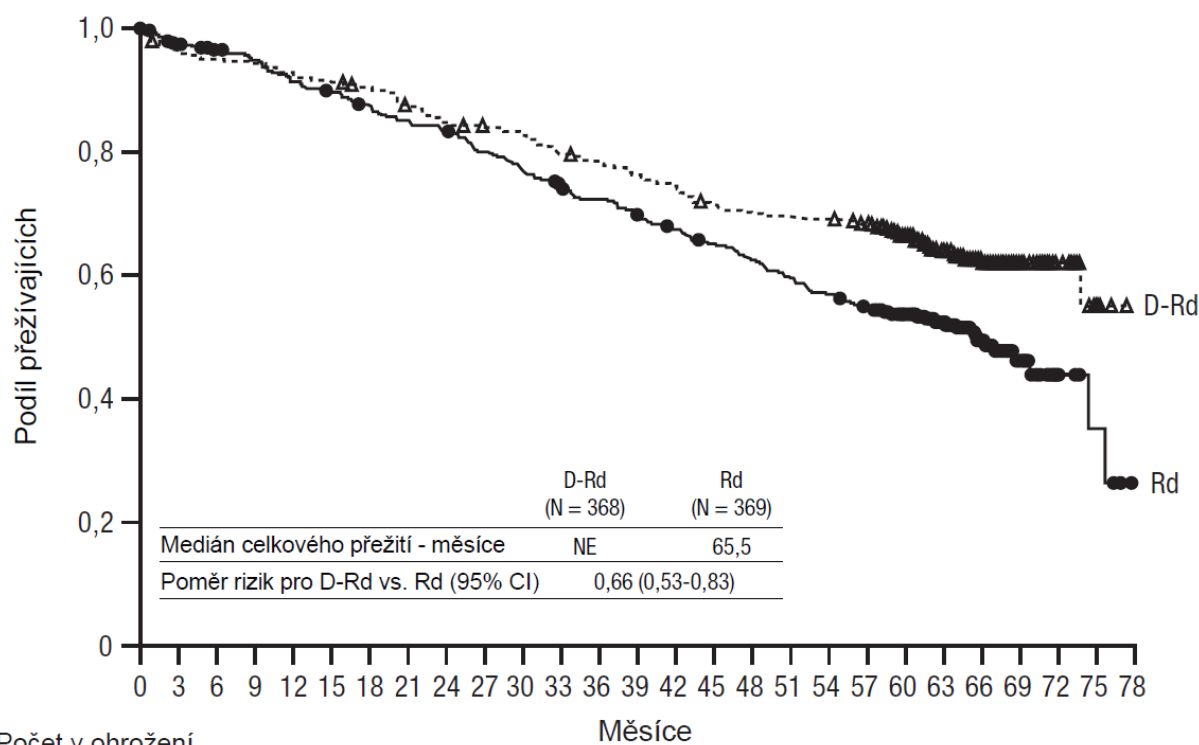


Počet v ohrožení

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78
Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Při mediánu sledování 56 měsíců prokázalo rameno DRd výhodu v OS oproti rameni Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,86; p=0,0013). Výsledky aktualizované analýzy OS po mediánu 64 měsíců nadále vykazovaly zlepšení u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Mediánu OS nebylo dosaženo v rameni DRd a v rameni Rd byl 65,5 měsíce (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,83).

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3008



Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

V tabulce 7 níže jsou uvedeny dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008.

Tabulka 7: 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 negativy 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-dexamethason; 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).

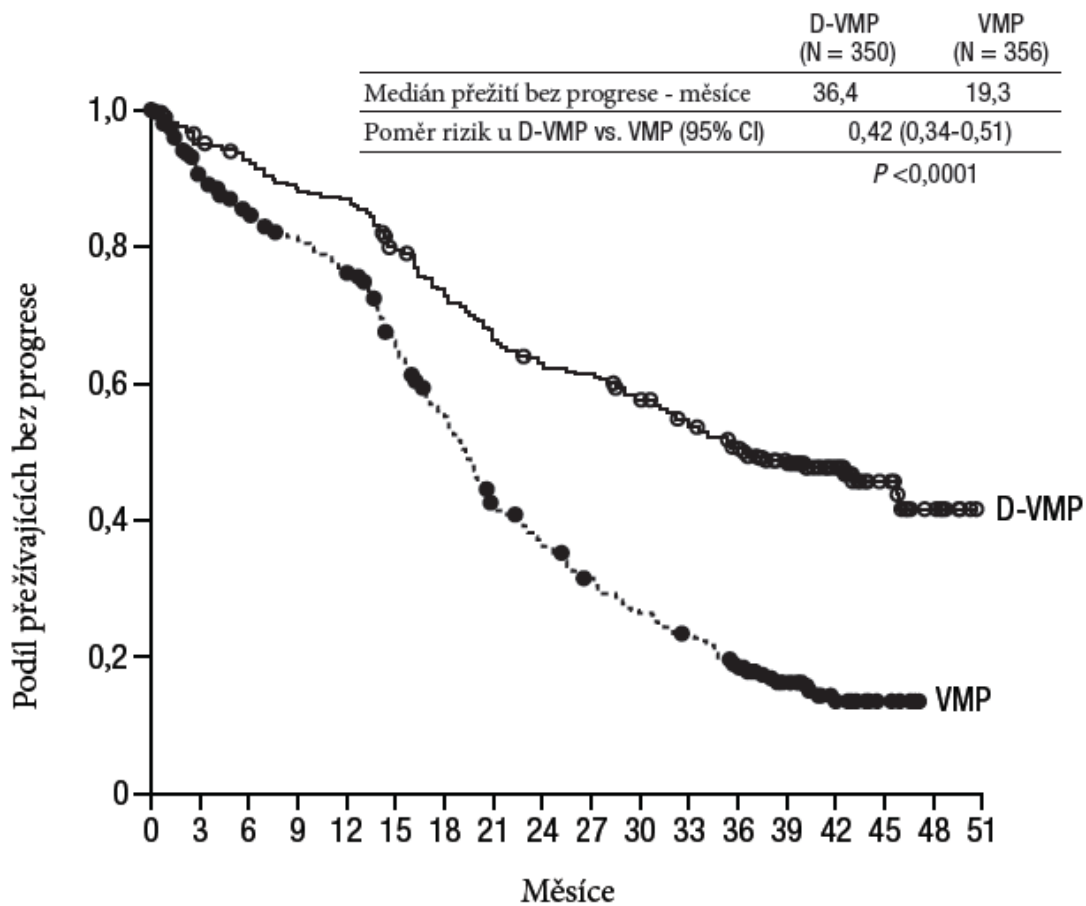
Kombinovaná léčba bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP) u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk

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 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 ramene léčeném D-VMP a 356 do ramene léčeném 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 \geq 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 a celkového přežití (OS).

Při mediánu doby sledování 16,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3007 zlepšení v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP; mediánu PFS nebylo v rameni léčeném D-VMP dosaženo, v rameni léčeném VMP byl 18,1 měsíce (HR=0,5; 95% interval spolehlivosti: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 40 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP. Medián PFS v rameni léčeném D-VMP byl 36,4 měsíce a v rameni léčeném VMP 19,3 měsíce (HR=0,42; 95% interval spolehlivosti: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), což u pacientů léčených D-VMP představuje 58% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí.

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3007

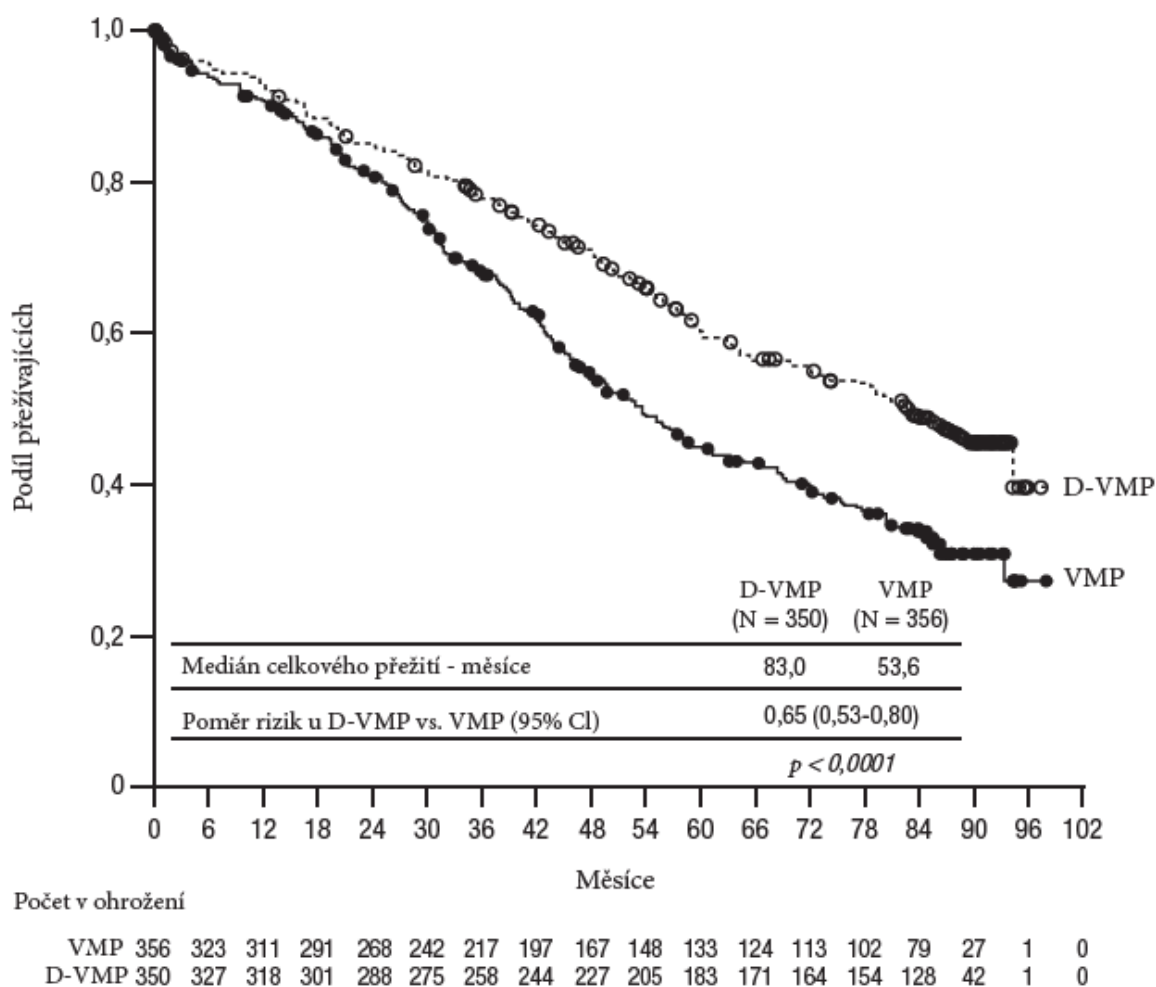


Počet pacientů v ohrožení

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Po mediánu doby sledování 40 měsíců prokázala D-VMP výhodu v OS nad ramenem léčeným VMP (HR=0,60; 95% interval spolehlivosti: 0,46, 0,80; $p = 0,0003$), což u pacientů léčených v rameni D-VMP představuje 40% snížení rizika úmrtí. Po mediánu doby sledování 87 měsíců byl medián OS 83 měsíců (95% CI: 72,5; NE) v rameni D-VMP a 53,6 měsíce (95% CI: 46,3; 60,9) v rameni VMP.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3007



Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007 jsou uvedeny v tabulce 8 níže.

Tabulka 8: 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)
Výskyt negativy 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 D-VMPa 0,82 měsíce (rozmezí: 0,7 až 12,6 měsíce) ve skupině léčené VMP. 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; $p < 0,0001$). Celkový výskyt odpovědi byl 90 % ve skupině léčené D-VMP a 74 % ve skupině léčené VMP (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 podskupiny 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.

Kombinovaná léčba bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Studie MMY3006 je část 2, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III. Část 1 porovnávala indukční a konsolidační léčbu přípravkem DARZALEX 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (D-VTd) s léčbou bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem, u kterých je vhodná ASCT. Konsolidační fáze léčby byla zahájena minimálně 30 dní po ASCT, poté, co se pacient dostatečně zotavil, a přijetí transplantátu bylo úplné. V části 2 byly subjekty s alespoň částečnou odpovědí (PR) do 100. dne po transplantaci znovu randomizovány v poměru 1:1 pouze k udržování daratumumabu nebo pozorování. Dále jsou popsány pouze výsledky z části 1.

Bortezomib se podával subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí v dávce 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu 2 týdnů (1., 4., 8. a 11. den) v opakovaných 28denních (4týdenních) indukčních léčebných cyklech (1. až 4. cyklus) a dvou konsolidačních cyklech (5. a 6. cyklus) po ASCT po 4. cyklu. Thalidomid se podával perorálně v dávce 100 mg denně během šesti cyklů podávání bortezomibu. Dexamethason (perorální nebo intravenózní) se podával v dávce 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu a v dávce 40 mg 1. a 2. den a v dávce 20 mg v následujících dnech podávání (8., 9., 15., 16.) 3. a 4. cyklu. Dexamethason v dávce 20 mg se podával 1., 2., 8., 9., 15., 16. den 5. a 6. cyklu. Ve dnech infuze přípravku DARZALEX se dávka dexamethasonu podávala intravenózně jako premedikace. Úpravy dávkování bortezomibu, thalidomidu a dexamethasonu byly provedeny podle informací o přípravcích poskytnutých výrobcem.

Bylo randomizováno celkem 1 085 pacientů: 543 do ramene D-VTd a 542 do ramene VTd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku byl 58 (rozmezí: 22 až 65) let. Všichni pacienti byli ve věku ≤ 65 let: 43 % byla ve věkové skupině ≥ 60-65 let, 41 % bylo ve věkové skupině ≥ 50-60 let a 16 % bylo do 50 let. Většina byli muži (59 %), 48 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 0, 42 % měla výkonnostní skóre dle ECOG 1 a 10 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 2. Čtyřicet procent mělo onemocnění stupně I dle International Staging System (ISS), 45 % mělo onemocnění stupně II dle ISS a 15 % mělo onemocnění stupně III dle ISS.

Účinnost byla hodnocena pomocí výskytu striktní úplné odpovědi (sCR) 100. den po transplantaci a PFS.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ve studii MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Hodnota P ^b
Hodnocení odpovědi 100 dní po transplantaci			
Striktní úplná odpověď (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR nebo lepší (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001

Velmi dobrá částečná odpověď nebo lepší (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
Výskyt negativy MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Poměr šancí s 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Výskyt negativy MRD v kombinaci s CR nebo lepší ^c n(%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Míra pravděpodobnosti s 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD=minimální reziduální choroba; CI= interval spolehlivosti.

^a Založeno na populaci všech léčených pacientů.

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

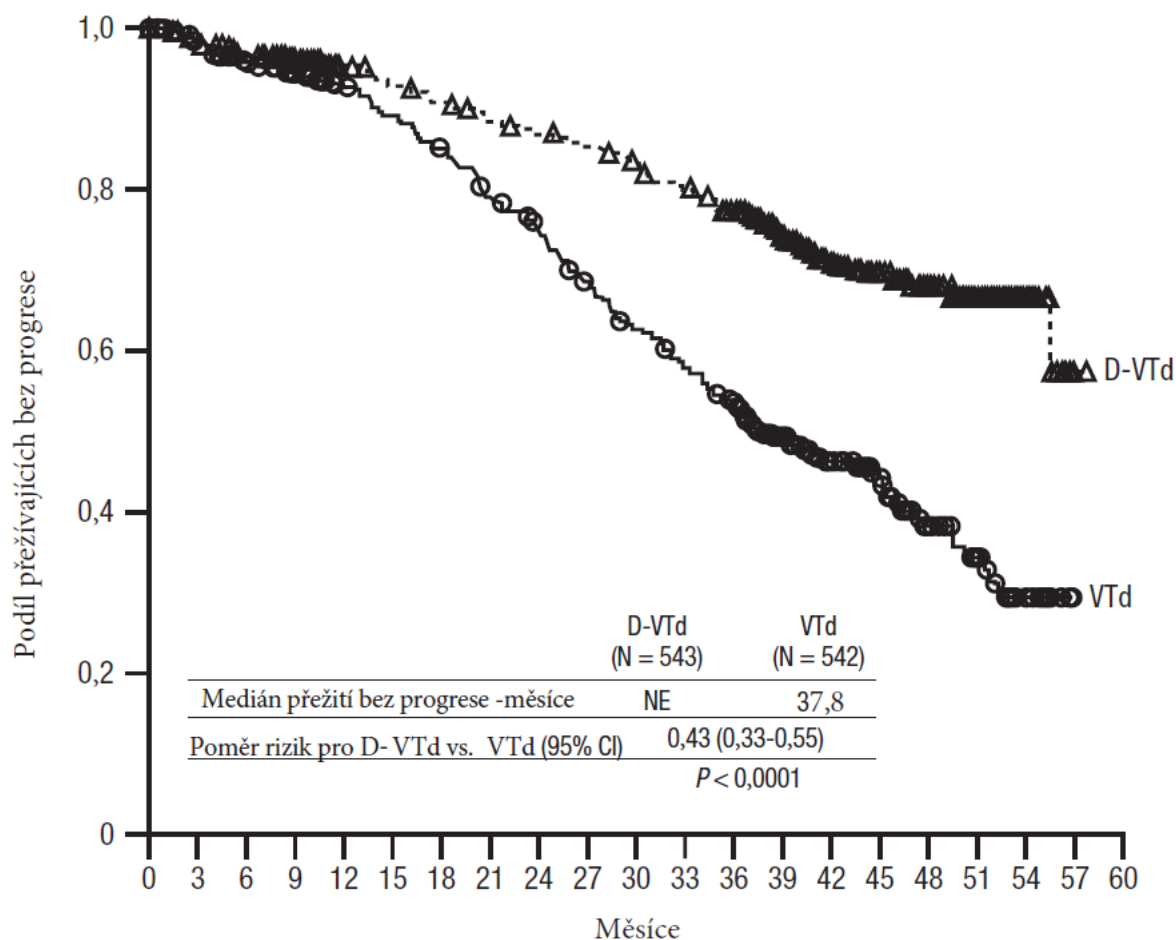
^c Založeno na prahu 10^{-5} .

^d Bez ohledu na odpověď dle IMWG.

^e Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky.

S mediánem doby sledování 18,8 měsíce ukázala primární analýza PFS s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, k datu druhé randomizace HR = 0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Výsledky aktualizované analýzy PFS s mediánem doby sledování 44,5 měsíce s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, ukázaly HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Medián PFS nebyl dosažen v rameni s D-VTd a byl 37,8 měsíce v rameni s VTd.

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3006



Počet v ohrožení

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

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 proteazomový inhibitor a imunomodulační látku, u kterých došlo při poslední terapii k progresi onemocnění, byla prokázána ve dvou otevřených studiích.

Ve studii MMY2002 dostávalo do progresse onemocnění 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 10 níže jsou uvedeny výsledky účinnosti předem plánované předběžné analýzy založené na vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti vyhodnocené nezávislou posudkovou komisí ve studii MMY2002

Kritérium účinnosti	DARZALEX 16 mg/kg n = 106
Celkový výskyt 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)
Výskyt 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

Celkový výskyt 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 OS 17,5 měsíce (95% interval spolehlivosti: 13,7; nelze určit).

Ve studii GEN501 dostávalo do progresu onemocnění 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 inhibítorem 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% celkovému výskytu 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

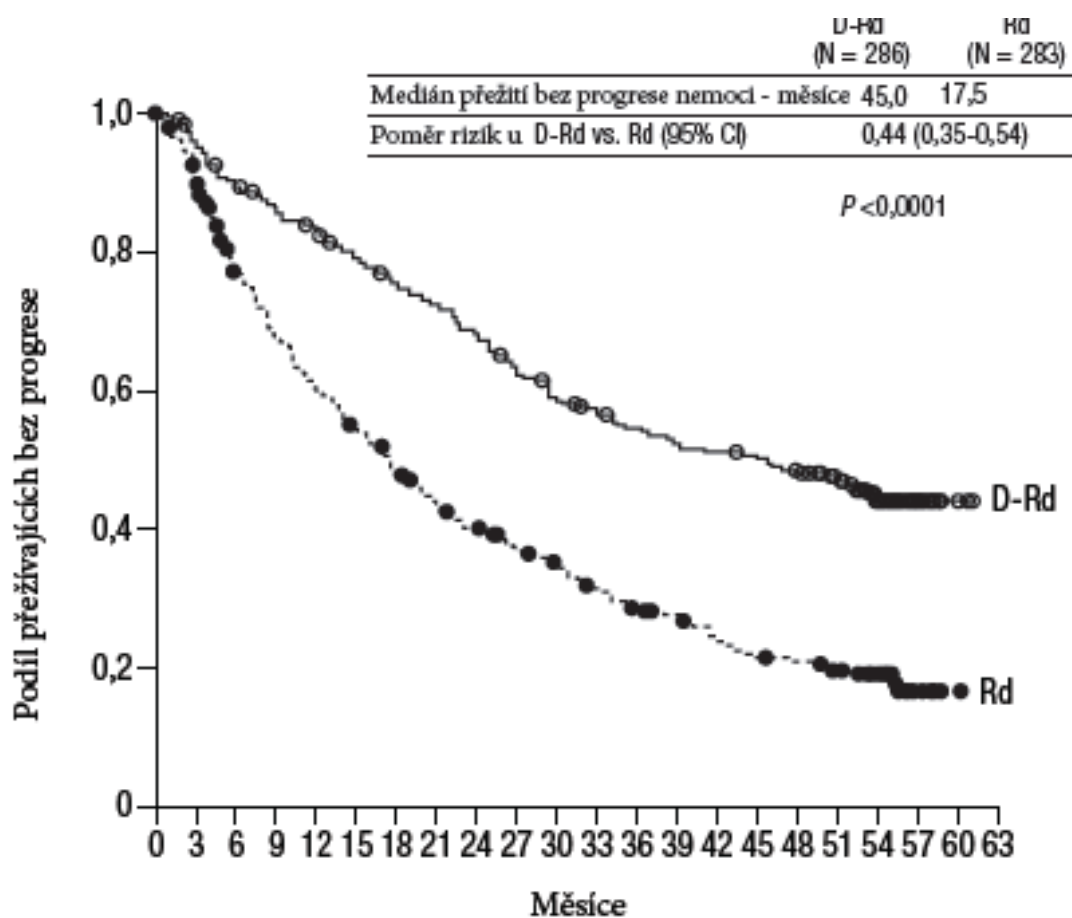
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3003) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (DRd) s léčbu lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním 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 premedikace 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 ramene léčeného přípravkem DARZALEX a kontrolního ramene. 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 pacientů bylo refrakterních pouze na PI a 21 % bylo refrakterních na bortezomib. Pacienti, kteří byli refrakterní na lenalidomid, byli ze studie vyloučeni.

Při mediánu doby sledování 13,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3003 zlepšení 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; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 55 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DRd v porovnání s ramem léčeným Rd. Medián PFS byl v rameni léčeném DRd 45,0 měsíce a v rameni léčeném Rd 17,5 měsíce (HR=0,44; 95% interval spolehlivosti: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), což u pacientů léčených DRd představuje 56% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 6).

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3003

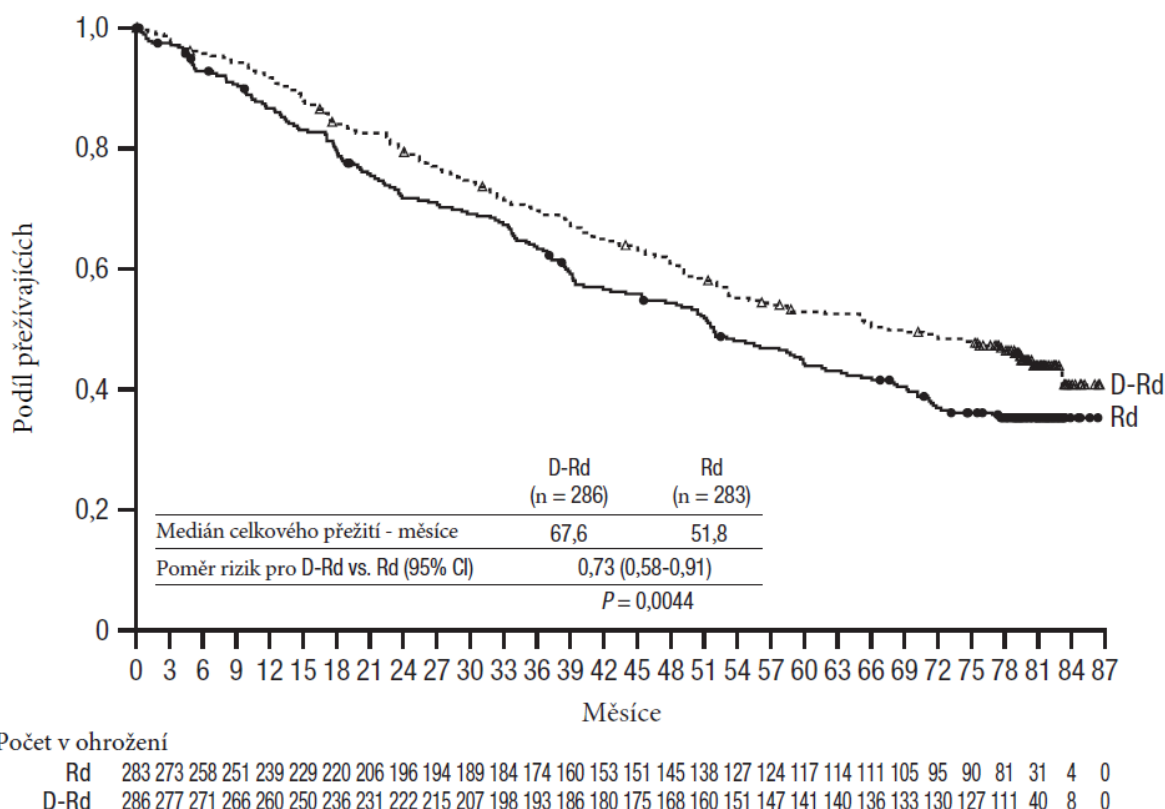


Počet pacientů v ohrožení

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
DRd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Po mediánu doby sledování 80 měsíců prokázal DRd výhodu v OS nad ramenem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). Medián OS byl v rameni DRd 67,6 měsíce a v rameni Rd 51,8 měsíce.

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3003



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003 jsou uvedeny v tabulce 11 níže.

Tabulka 11: Dodatkové 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	
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletní odpověď (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Částečná odpověď	48 (17,1)	89 (32,2)
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 (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Poměr šancí s 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-hodnota ^d	< 0,0001	

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^{-5}

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

^d p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

Kombinovaná léčba s bortezomibem

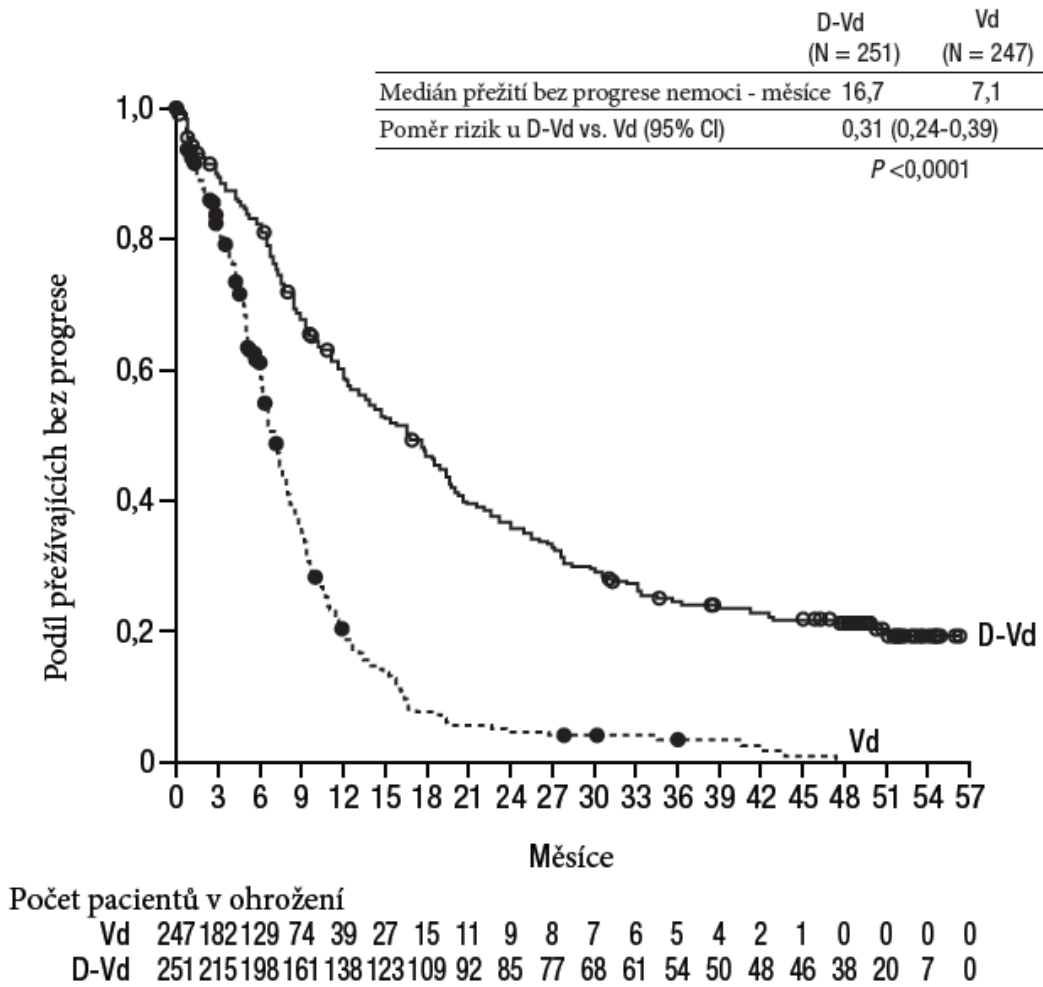
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3004) byla porovnána léčba přípravkem DARZALEX v dávce 16 mg/kg a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Dvd) s léčbou bortezomibem a dexamethasonem (Vd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí 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 diabetem mellitem nebo při známé předchozí netoleranci na léčbu steroidy. Ve dnech infuze přípravku DARZALEX byla podána dávka 20 mg dexamethasonu jako premedikace. Léčba přípravkem DARZALEX pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 498 pacientů; z toho 251 v DVd rameni a 247 ve 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 \geq 75 let. Šedesát devět procent 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 pacientů bylo refrakterní pouze vůči IMiD, a 28 % bylo refrakterní na lenalidomid. Pacienti, kteří byli refrakterní na bortezomib, byli ze studie vyloučeni.

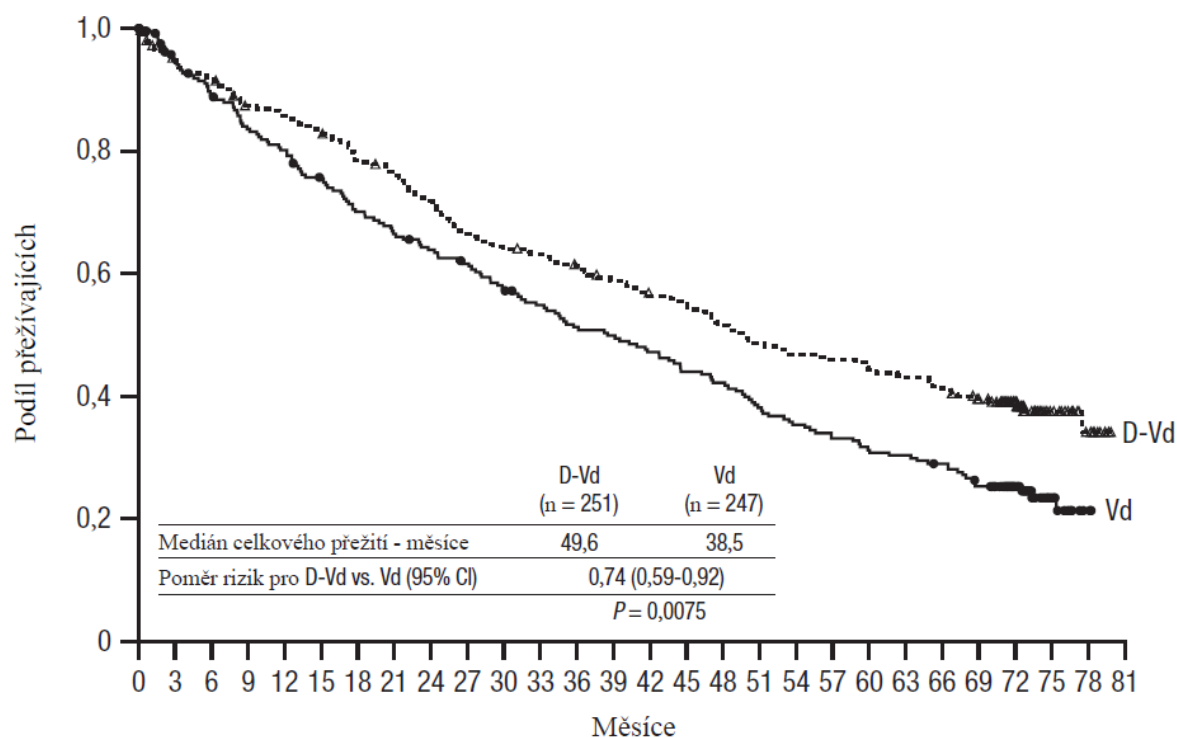
Při mediánu doby sledování 7,4 měsíce, prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3004 zlepšení v rameni DVd ve srovnání s ramenem Vd; v rameni DVd nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Vd byl 7,2 měsíce (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 50 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DVd v porovnání s ramenem léčeným Vd. Medián PFS byl v rameni léčeném DVd 16,7 měsíce a v rameni léčeném Vd 7,1 měsíce (HR [95% interval spolehlivosti]: 0,31 [0,24, 0,39]; p-hodnota < 0,0001), což u pacientů léčených DVd v porovnání s pacienty léčenými VD představuje 69% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 8).

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3004



Po mediánu doby sledování 73 měsíců prokázal DVd výhodu v OS nad ramenem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59; 0,92; *p* = 0,0075). Medián OS byl v rameni DVd 49,6 měsíce a v rameni Vd 38,5 měsíce.

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3004



Počet v ohrožení

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004 jsou uvedeny v tabulce 12 níže.

Tabulka 12: 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 (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Poměr šancí s 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-hodnota ^d	0,0001	

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^{-5} .

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

^d p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

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 dávkou a při opakovaných dávkách prodlužuje. Průměrná 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 průměrná 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 průměrná hodnota (SD) sérové hodnoty C_{max} 915 (410,3) mikrogramů/ml, přibližně 2,9násobně vyšší, než po první infuzi. Průměrná 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 průměrná hodnota (SD) poměru mezi C_{max} v rovnovážném stavu k C_{max} po první dávce byla 1,6 (0,5). Průměrná 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. Průměrná 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 těžkou 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 1 404 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=1 371) 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.

Kancerogenita a genotoxicita

Studie na zvířatech hodnotící kancerogenní 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

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 20
Sorbitol (E420)
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

3 roky.

Po naředění

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/ředění nevyločí 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. Pokud se přípravek uchovává v chladničce, nechejte před podáním roztok dosáhnout okolní teploty.

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 tělesné 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 neprůhledné částice, má změněnou barvu nebo v něm jsou jiné cizí částice.
- Při dodržení aseptických postupů odeberte z infuzního vaku/nádoby takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), 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 injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) (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/nádoby jemně obračejte, čímž se roztok promíchá. Netřepejte.
- Parenterální léčivé přípravky před podáním vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu pevných částic a změně 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 - 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 - 8 °C) chráněný před světlem. Chraňte před mrazem. Pokud se přípravek uchovává v chladničce, nechejte před podáním roztok dosáhnout okolní teploty.
- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzní soupravy vybavené regulátorem průtoku a in-line, sterilním, nepyrogeenním, 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.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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: 6. ledna 2022

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>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DARZALEX 1 800 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 15ml injekční lahvička s injekčním roztokem obsahuje daratumumabum 1 800 mg (daratumumabum 120 mg v ml).

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 15ml injekční lahvička injekčního roztoku obsahuje 735,1 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Roztok je čirý až opaleskující, bezbarvý až žlutý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mnohočetný myelom

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 bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je 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 kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem léčených jednou předchozí terapií zahrnující proteazomový inhibitor a lenalidomid a refrakterních k lenalidomidu, nebo léčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, které zahrnovaly lenalidomid a proteazomový inhibitor a s prokázanou progresí onemocnění v průběhu nebo po poslední terapii (viz bod 5.1).
- jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž předchází léčba zahrnovala inhibitor proteazomu a imunomodulační látku, a kteří při poslední terapii vykázali progresi onemocnění.

Amyloidóza z ukládání lehkých řetězců (AL)

Přípravek DARZALEX je indikován v kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Subkutánní forma přípravku DARZALEX není určena k intravenóznímu podávání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek.

Přípravek DARZALEX má podávat zdravotnický pracovník a první dávka se má podat v podmínkách, kde je dostupné vybavení pro resuscitaci.

Je důležité zkontrolovat štítky na injekčních lahvičkách, aby se zajistilo, že se pacientovi podává vhodná předepsaná forma (intravenózní nebo subkutánní forma) a dávka.

U pacientů, kteří nyní dostávají intravenózní formu daratumamabu, lze přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok použít jako alternativu k intravenózní formě daratumumabu, počínaje příští plánovanou dávkou.

Z důvodu omezení rizika vzniku reakcí souvisejících s infuzí (IRR, infusion related reactions) daratumumabu je nutno před a po injekci podat náležitě léčivé přípravky. Viz níže „Doporučené souběžné léčivé přípravky“ a bod 4.4.

Dávkování

Mnohočetný myelom

Dávkovací schéma v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem nebo pomalidomidem a dexamethasonem (4týdenní cyklus) a v monoterapii

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (Rd), pomalidomidem a dexamethasonem (Pd) (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 onemocnění ^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.

Dexamethason se má podávat v dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let).

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

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

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu 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 onemocnění ^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 osmi 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 subkutánní injekční roztok viz bod 5.1.

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (režimy se 4týdenním cyklem) k léčbě nově diagnostikovaných pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 3.

Tabulka 3: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (IVTd); režim se 4týdenním cyklem)

Léčebná fáze	Týdny	Schéma
Indukce	1. až 8. týden	týdně (celkem 8 dávek)
	9. až 16. týden ^a	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)
Ukončit při vysokodávkové chemoterapii a ASCT		
Konsolidace	1. až 8. týden ^b	každé 2 týdny (celkem 4 dávky)

^a První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 9. týdnu.

^b První dávka se v dávkovacím schématu „každé 2 týdny“ podává v 1. týdnu při opětovném nasazení léčby po ASCT.

Dexamethason se má podávat 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu v dávce 40 mg, 1. a 2. den 3. a 4. cyklu v dávce 40 mg a v následujících dnech podání (8., 9., 15., 16. den) 3. a 4. cyklu v dávce 20 mg. 1., 2., 8., 9., 15. a 16. den 5. a 6. cyklu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg.

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

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (3týdenní cyklus)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg podaná během přibližně 3 až 5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 4.

Tabulka 4: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (Vd) (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 onemocnění ^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.

1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den prvních 8 léčebných cyklů podávání bortezomibu se dexamethason má podávat v dávce 20 mg nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku >75 let, u pacientů s podváhou (BMI < 18,5) a u pacientů s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo s předchozí intolerancí léčby steroidy.

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

AL amyloidóza

Dávkovací schéma v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (režim se 4týdenním dávkovacím cyklem)

Doporučená dávka přípravku DARZALEX je 1 800 mg subkutánního injekčního roztoku podávaných po dobu přibližně 3 -5 minut podle následujícího dávkovacího schématu v tabulce 5.

Tabulka 5: Dávkovací schéma přípravku DARZALEX při AL amyloidóze v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (IVCd); režim 4týdenního cyklu podávání^a

Týdny	Schéma
1. až 8. týden	každý týden (celkem 8 dávek)
9. až 24. týden ^b	každé 2 týdny (celkem 8 dávek)
od 25. týdne do progresu onemocnění ^c	každé 4 týdny

^a V klinické studii se přípravek DARZALEX podával od první dávky hodnocené léčby do progresu onemocnění nebo maximálně 24 cyklů (přibližně 2 roky).

^b První dávka v rámci dávkovacího schématu podávání každé 2 týdny se podává 9. týden

^c První dávka v rámci dávkovacího schématu podávání každé 4 týdny se podává 25. týden

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

Vynechaná dávka

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.

V klinických studiích nebyly ke zvládnutí reakcí souvisejících s infuzí potřebné žádné úpravy rychlosti podávání ani dávky přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok.

Doporučené souběžné léčivé přípravky

Premedikace

Ke snížení rizika reakcí souvisejících s infuzí se všem pacientům 1 až 3 hodiny před každým podáním přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok má podat premedikace (perorální nebo intravenózní), a to následovně:

- Kortikosteroid (dlouhodobě nebo střednědobě působící)
 - Monoterapie:
Methylprednisolon 100 mg, nebo ekvivalent. Po druhé injekci je možné dávku kortikosteroidu snížit na 60 mg methylprednisolonu.
 - Kombinovaná terapie:
Dexamethason 20 mg (nebo ekvivalent), podaný před každou injekcí přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok. Pokud je kortikosteroidem základního režimu dexamethason, bude místo toho jako premedikace ve dnech podání přípravku DARZALEX sloužit léčba dexamethasonem (viz bod 5.1).
Pokud ve dnech, kdy se podává DARZALEX, pacient dostal jako premedikaci dexamethason (nebo ekvivalent), nemají se používat žádné další kortikosteroidy specifické pro základní režim (např. prednison).
- Antipyretika (paracetamol 650 až 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorální nebo intravenózní difenhydramin 25 až 50 mg nebo ekvivalent).

Postmedikace

Postmedikace 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 injekcích (začíná se den po injekci).
- Kombinovaná terapie:
Zvažte podání nízkodávkového perorálního methylprednisolonu (≤ 20 mg) nebo ekvivalentu den po injekci přípravku DARZALEX. Nicméně jestliže je den po injekci přípravku DARZALEX podán základním léčebným režimem určený kortikosteroid (např. dexamethason, prednison), další postmedikace nemusí být nutná (viz bod 5.1).

Pokud se u pacienta po prvních třech injekcích nevyskytnou žádné velké reakce související s infuzí, lze postmedikaci kortikosteroidy (s výjimkou základního režimu podávání kortikosteroidů) vysadit.

U pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním v anamnéze má být navíc zvaženo použití postmedikace zahrnující krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy. Pokud se u pacienta po prvních čtyřech injekcích neobjeví žádné velké reakce související s infuzí, je možno tuto inhalační postmedikaci 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 dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly žádné formální studie s daratumumabem provedeny. U pacientů s poruchou funkce jater úprava dávky není 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 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Tělesná hmotnost (> 120 kg)

Byl studován pouze omezený počet pacientů s hmotností > 120 kg s použitím pevné dávky (1 800 mg) přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok. Účinnost u těchto pacientů nebyla stanovena. V současnosti nemůže být doporučena úprava dávky na základě tělesné hmotnosti (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Subkutánní forma přípravku DARZALEX není určena k intravenóznímu podání a má se podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikovaných dávek. Ohledně zvláštních opatření před podáním přípravku viz bod 6.6.

K zamezení ucpaní jehly nasazujte hypodermickou injekční jehlu nebo subkutánní infuzní set na injekční stříkačku bezprostředně před injekcí.

Po dobu přibližně 3 až 5 minut aplikujte 15 ml přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok do podkožní tkáně břicha přibližně 7,5 cm napravo nebo nalevo od pupku. Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok neaplikujte do jiných částí těla, protože k dispozici nejsou žádné údaje.

Místa injekcí se mají při jednotlivých podáních střídat.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok se nikdy nemá injikovat do míst, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, ztvrdlá nebo do zjizvených míst.

Pokud pacient cítí bolest, udělejte přestávku nebo snižte rychlost podávání. Pokud se při zpomalení injekce bolest nezmírní, lze k podání zbytku dávky vybrat jiné injekční místo na druhé straně břicha.

Během léčby přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok nepodávejte jiné léčivé přípravky k subkutánnímu použití do stejného místa jako přípravek DARZALEX.

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

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce související s infuzí

DARZALEX subkutánní injekční roztok může způsobit těžké a/nebo závažné IRR, včetně anafylaktických reakcí. V klinických studiích mělo IRR přibližně 9 % (74/832) pacientů. K většině IRR došlo po podání první injekce a byly stupně 1 až 2. Reakce související s infuzí při následných injekcích byly pozorovány u 1 % pacientů (viz bod 4.8).

Medián doby do nástupu IRR po injekci přípravku DARZALEX byl 3,2 hodiny (rozmezí 0,15 až 83 hodin). K většině IRR došlo v den léčby. Pozdní IRR se vyskytly u 1 % pacientů.

Známky a příznaky IRR mohou zahrnovat respirační symptomy, jako je nasální kongesce, kašel, podrážděné hrdlo, alergická rinitida, sípání i pyrexie, bolest na hrudi, pruritus, zimnice, zvracení, nauzea, hypotenze a rozmazané vidění. Objevily se i závažné reakce, včetně bronchospasmu, hypoxie, dušnosti, hypertenze, tachykardie a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem) (viz bod 4.8).

Pacienti mají být premedikováni antihistaminiky, antipyretiky a kortikosteroidy a také sledováni a poučeni ohledně IRR, zvláště během a po první a druhé injekci. Pokud se objeví anafylaktická reakce nebo život ohrožující (stupeň 4) reakce, je nutno ihned zahájit příslušnou bezodkladnou resuscitaci. Léčbu přípravkem DARZALEX je nutno ihned a natrvalo ukončit (viz body 4.2 a 4.3).

Ke snížení rizika pozdních IRR mají být všem pacientům po injekcích přípravku DARZALEX podány perorální kortikosteroidy (viz bod 4.2). Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí v anamnéze mohou ke zvládnutí respiračních komplikací vyžadovat další postmedikaci. U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí se má zvážit použití postmedikace (např. krátkodobě a dlouhodobě působící bronchodilatancia a inhalační kortikosteroidy). Pokud se objeví oční příznaky, přerušete infuzi přípravku DARZALEX a před opětovným zahájením léčby přípravkem DARZALEX zajistěte okamžité oftalmologické vyšetření (viz bod 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

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

Během léčby má být pravidelně sledován krevní obraz podle předepsaných informací výrobce základních terapií. U pacientů s neutropenií mají být sledovány známky infekce. K obnově krevního obrazu může být nutné prodloužit interval mezi dávkami přípravku DARZALEX. U pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX, kteří mají nižší tělesnou hmotnost, byl pozorován vyšší výskyt neutropenie, nebylo to však spojeno s vyšším výskytem vážných infekcí. Snížení dávky přípravku DARZALEX se nedoporučuje. Má 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 erytrocytech, což může vést k pozitivitě nepřímého Coombsova testu. Pozitivní nepřímý Coombsův test způsobený přítomností daratumumabu může přetrvávat až 6 měsíců po posledním podání daratumumabu. Je třeba vědět, že na erytrocyty 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 erytrocytů 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 nekřížená AB0/RhD 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 s IgG kappa proteinem.

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 lečte 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.

Tělesná hmotnost (> 120 kg)

U přípravku Darzalex subkutánní injekční roztok existuje možnost snížené účinnosti u pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg (viz body 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemá být podán tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek také obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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. Vzhledem k vysoké afinitě k jedinečnému epitopu CD38 se neočekává, že daratumumab ovlivňuje enzymy metabolizující léky.

Zhodnocení klinické farmakokinetiky intravenózních nebo subkutánních forem daratumumabu s lenalidomidem, pomalidomidem, thalidomidem, bortezomibem, melfalanem, prednisonem, karfilzomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem neprokázalo klinicky relevantní lékové interakce mezi daratumumabem a těmito léčivými s malou molekulou.

Interference s nepřímým antiglobulinovým testem (nepřímý Coombsův test)

Daratumumab se váže na CD38 na povrchu erytrocytů a interferuje s testováním kompatibility krve včetně screeningu na protilátku a křížové zkoušky (cross-match) (viz bod 4.4). Mezi metody mitiguující interferenci daratumumabu patří inkubace erytrocytů s dithiotreitem (DTT), která přerušuje vazbu daratumumabu na erytrocyty 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 erytrocytů. 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 3 měsíce po ukončení léčby daratumumabem.

Těhotenství

Údaje o podávání daratumumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání přípravku DARZALEX se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se daratumumab vylučuje do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení a nebo ukončit/přerušit podávání přípravku 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 daratumumabu (buď intravenózní nebo subkutánní formy) jakéhokoli stupně (≥ 20 % pacientů) při podávání v monoterapii nebo kombinaci byly reakce spojené s infuzí, únava, nauzea, průjem, zácpa, horečka, kašel, neutropenie, trombocytopenie, anemie, periferní edémy, periferní sensorická neuropatie a infekce horních cest dýchacích. Závažné nežádoucí účinky zahrnovaly pneumonii, bronchitidu, infekci horních cest dýchacích, sepsi, plicní edém, chřipku, horečku, dehydrataci, průjem, fibrilace síní a synkopu.

Bezpečnostní profil subkutánní formy přípravku DARZALEX byl s výjimkou nižší míry výskytu IRR podobný bezpečnostnímu profilu intravenózní formy. Ve studii fáze III MMY3012 byla jediným nežádoucím účinkem hlášeným s četností o ≥ 5 % vyšší u subkutánní formy přípravku DARZALEX v porovnání s intravenózním daratumumabem neutropenie (stupně 3 nebo 4 ve 13 % u subkutánní aplikace oproti 8 % u intravenózní aplikace).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 6 shrnuje nežádoucí účinky, které se objevily u pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX nebo intravenózní formou daratumumabu.

Údaje reflektují expozici přípravku DARZALEX subkutánní forma (1 800 mg) u 639 pacientů s mnohočetným myelomem (MM). Tyto údaje zahrnují 260 pacientů z aktivně kontrolované studie MMY3012 fáze 3, kteří dostávali DARZALEX subkutánní injekční roztok v monoterapii a 149 pacientů z aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3 (MMY3013), kteří dostávali subkutánní formu přípravku DARZALEX v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem (D-Pd). Tyto údaje rovněž odrážejí tři otevřené klinické studie, v nichž pacienti dostávali DARZALEX subkutánní injekční roztok buď jakožto monoterapii (n=31, MMY1004 a MMY1008) nebo v kombinaci (MMY2040) buď s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP, n=67) nebo s lenalidomidem a dexametasonem (D-Rd, n=65) nebo s bortezomibem, lenalidomidem a dexametasonem (D-VRd, n=67). Dále tyto údaje odrážejí expozici 193 pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou z aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3 (studie AMY3001), v níž pacienti dostávali subkutánní formu přípravku DARZALEX v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (D-VCd).

Tyto údaje o bezpečnosti také zohledňují expozici intravenóznímu daratumumabu (16 mg/kg) u 2 324 pacientů s mnohočetným myelomem, včetně 1 910 pacientů, kteří dostávali intravenózní

daratumumab v kombinaci se základními režimy, a 414 pacientů, kteří intravenózní daratumumab 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 jsou prezentovány nežádoucí účinky v pořadí dle klesající závažnosti.

Tabulka 6: Nežádoucí účinky u pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených intravenózním daratumumabem nebo subkutánním daratumumabem

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost	Incidence (%)	
			Jakýkoli stupeň	Stupeň 3-4
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest ^a	Velmi časté	37	2
	Pneumonie ^a		17	10
	Bronchitida ^a		14	1
	Inekce močových cest	Časté	6	1
	Chřipka		4	1 [#]
	Sepse ^a		4	3
	COVID-19 ^s		7	4
	Cytomegalovirová infekce ^a	Méně časté	< 1	< 1 [#]
	Reaktivace viru hepatitidy B ^a		< 1	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Neutropenie ^a	Velmi časté	39	33
	Trombocytopenie ^a		29	17
	Anemie ^a		27	12
	Lymfopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		11	6
Poruchy imunitního systému	Hypogamaglobulinemie ^a	Časté	2	< 1 [#]
	Anafylaktická reakce ^b	Vzácné	-	-
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení chuti k jídlu	Velmi časté	10	1
	Hyperglykemie	Časté	6	3
	Hypokalcemie		5	1
	Dehydratace		2	1 [#]
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Velmi časté	15	1 [#]
Poruchy nervového systému	Periferní sensorická neuropatie	Velmi časté	26	3
	Bolest hlavy		10	< 1 [#]
	Závrať	Časté	9	< 1 [#]
	Parestezie		9	< 1
	Synkopa		3	2 [#]
Srdeční poruchy	Fibrilace síní	Časté	3	1
Cévní poruchy	Hypertenze ^a	Časté	9	4
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel ^a	Velmi časté	21	< 1 [#]
	Dušnost ^a		18	2
	Plicní edém ^a	Časté	1	< 1
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté	29	4
	Zácpa		28	1
	Nauzea		22	1 [#]
	Zvracení		14	1 [#]
	Pankreatitida ^a	Časté	1	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Velmi časté	10	1 [#]
	Pruritus	Časté	6	< 1 [#]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	Velmi časté	16	2
	Svalové spasmy		11	< 1 [#]
	Artralgie		10	< 1 [#]

	Muskuloskeletální bolest na hrudi	Časté	6	< 1 [#]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Velmi časté	23	4
	Periferní edém ^a		22	1
	Pyrexie		21	1
	Astenie		18	2
	Zimnice		Časté	8
	Reakce v místě injekce ^{d,e}	8		0
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí ^c			
	Intravenózní daratumumab ^f	Velmi časté	39	5
	Subkutánní daratumumab ^e	Časté	9	1 [#]

[#] Žádný stupeň 4.

^a Označuje uskupení pojmů.

^b Založeno na nežádoucích účincích po uvedení na trh.

^c Pojem reakce související s infuzí zahrnuje pojmy stanovené zkoušejícím související s infuzí/injekcí daratumumabu.

^d Pojem reakce související s injekcí zahrnuje pojmy stanovené zkoušejícím související s injekcí daratumumabu.

^e Četnost je založena pouze na studiích subkutánní aplikace daratumumabu (n=832).

^f Četnost je založena pouze na studiích intravenózní aplikace daratumumabu (n=2 324).

Poznámka: na základě 156 pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených daratumumabem intravenózně nebo subkutánně.

^g Incidence je založena na podskupině pacientů ze studií MMY3003, MMY3006, MMY3008 a MMY3013, kteří dostali alespoň jednu dávku studijní léčby dne 1. února 2020 (začátek pandemie COVID-19) nebo později.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí (IRR)

V klinických studiích (monoterapie a kombinované terapie; n=832) se subkutánní formou přípravku DARZALEX byla incidence IRR jakéhokoli stupně 8,2 % při první injekci přípravku DARZALEX (1 800 mg, 1. týden), 0,4 % u injekce podávané 2. týden a 1,1 % u následujících injekcí. IRR stupně 3 byly pozorovány u 0,8 % pacientů. Reakci související s infuzí stupně 4 neměl žádný pacient.

Známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou zahrnovat respirační příznaky, jako je nasální kongesce, kašel, podrážděné hrdlo, alergická rinitida, sípání i pyrexie, bolest na hrudi, pruritus, zimnice, zvracení, nauzea, rozmazané vidění a hypotenze. Objevily se závažné reakce, včetně bronchospasmu, hypoxie, dušnosti, hypertenze, tachykardie a očních nežádoucích reakcí (včetně choroidální efuze, akutní myopie a akutního glaukomu s uzavřeným úhlem) (viz bod 4.4).

Reakce v místě injekce

V klinických studiích (n=832) se subkutánní formou přípravku DARZALEX byla incidence reakcí v místě injekce jakéhokoli stupně 7,7 %. Reakce v místě injekce stupně 3 nebo 4 nebyly žádné. Nejčastější (> 1 %) reakcí v místě injekce byl erytém.

Infekce

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených daratumumabem v monoterapii byla celková incidence infekcí u skupiny léčené subkutánní formou přípravku DARZALEX (52,9 %) v porovnání se skupinou léčenou intravenózním daratumumabem (50,0 %) podobná. Infekce stupně 3 nebo 4 se u skupiny léčené subkutánní formou přípravku DARZALEX (11,7 %) a intravenózním daratumumabem (14,3 %) rovněž vyskytovaly s podobnými četnostmi. Většinu infekcí bylo možno zvládnout a k ukončení léčby vedly vzácně. Ve všech studiích byla nejčastěji hlášenou infekcí stupně 3 nebo 4 pneumonie. Ve studiích kontrolovaných aktivním komparátorem došlo k vysazení léčby kvůli infekcím u 1 - 4 % pacientů. Smrtelnými infekcemi byla primárně pneumonie nebo sepsa.

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených intravenózní kombinovanou terapií daratumumabu byly hlášeny následující:

Infekce stupně 3 nebo 4:

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

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Infekce stupně 5 (fatální):

Studie s relabovanými/refrakterními pacienty: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Studie s nově diagnostikovanými pacienty: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

U pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci byly hlášeny následující:

Infekce stupně 3 nebo 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %

Infekce stupně 5 (fatální): DPd: 5 %, Pd: 3 %

Klíč: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexamethason; Rd=lenalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason.

U pacientů s AL amyloidózou léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci byly hlášeny následující:

Infekce stupně 3 nebo 4: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Infekce stupně 5: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Klíč: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason

Hemolýza

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

Poruchy činnosti srdce a kardiomyopatie související s AL amyloidózou

Většina pacientů ve studii AMY3001 měla při vstupu kardiomyopatii související s AL amyloidózou (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Poruchy činnosti srdce stupně 3 nebo 4 se objevily u 11 % pacientů léčených D-VCd v porovnání s 10 % pacientů léčených VCd, zatímco závažné poruchy činnosti srdce se objevily u 16 % pacientů léčených D-VCd oproti 13 % pacientů léčených VCd. Závažné poruchy činnosti srdce vyskytující se u ≥ 2 % pacientů zahrnovaly srdeční selhání (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), zástavu srdce (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) a fibrilaci síní (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Všichni pacienti léčení D-VCd, u kterých došlo k závažným nebo smrtelným poruchám činnosti srdce, měli při vstupu kardiomyopatii související s AL amyloidózou. Při porovnávání četnosti poruch činnosti srdce mezi těmito dvěma léčebnými skupinami se má vzít v potaz delší medián trvání léčby pacientů v rameni D-VCd v porovnání s ramenem léčeným VCd (9,6 měsíce vs. 5,3 měsíce). Na expozici upravené míry incidence (počet pacientů s příhodou na 100 paciento-měsíců ohrožení) všech poruch činnosti srdce stupně 3 nebo 4 (1,2 vs. 2,3), srdečního selhání (0,5 vs. 0,6), srdeční zástavy (0,1 vs. 0,0) a fibrilace síní (0,2 vs. 0,1) byly mezi ramenem léčeným D-VCd a ramenem léčeným VCd srovnatelné.

Při mediánu doby sledování 11,4 měsíce byla v obou léčebných ramenech celková úmrtí (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) ve studii AMY3001 primárně důsledkem kardiomyopatie související s AL amyloidózou.

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).

Starší pacienti

Z 3 549 pacientů, kteří dostávali daratumumab (n=832 subkutánně; n=2717 intravenózně) v doporučené dávce, 38 % bylo ve věku 65 až méně než 75 let a 16 % bylo ve věku 75 let nebo starších. Na základě věku nebyly pozorovány celkově žádné rozdíly v účinnosti. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl vyšší u starších než u mladších pacientů. Mezi pacienty s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (n=1 976) byly nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly častěji u starších pacientů (≥ 65 let), pneumonie a sepse. Mezi pacienty s nově

diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou způsobilí pro autologní transplantaci kmenových buněk (n=777), byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, který se vyskytoval častěji u starších pacientů (≥ 75 let věku), pneumonie. U pacientů s nově diagnostikovanou AL amyloidózou (n=193) byla nejčastějším závažným nežádoucím účinkem, který se objevoval častěji u starších pacientů (ve věku ≥ 65 let), pneumonie.

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 a známky

Z klinických studií nejsou s předávkováním žádné zkušenosti.

Léčba

Proti předávkování daratumumabu není známo žádné specifické antidotum. Při předávkování je nutno pacienta sledovat kvůli známám a příznakům nežádoucích účinků, přičemž se ihned musí zavést příslušná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka - léčivo, inhibitory CD38 (klastr diferenciačního antigenu 38), ATC kód: L01FC01.

DARZALEX subkutánní injekční roztok obsahuje rekombinantní vorhyaluronidasu alfa (rHuPH20). rHuPH20 působí lokálně a přechodně degradaci hyaluronanu ((HA), což je přirozeně se vyskytující glykoaminoglykan nalézající se v těle) v extracelulární matrix podkožního prostoru, štěpením vazeb mezi těmito dvěma cukry (N-acetylglukosamin a kyselina glukuronová), které HA obsahuje. rHuPH20 má v kůži biologický poločas kratší než 30 minut. Hladiny hyaluronanu v podkožní tkáni se během 24 až 48 hodin vzhledem k rychlé biosyntéze hyaluronanu vrátí k normálu.

Mechanismus účinku

Daratumumab je lidská monoklonální protilátka (mAb) IgG1 κ , která se váže na protein CD38 exprimovaný na povrchu buněk mnoha hematologických malignit, včetně klonálních plazmatických buněk u mnohočetného myelomu a AL amyloidózy a 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), na protilátkách závislé, buňkami zprostředkované cytotoxicity (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) a na protilátkách závislé buněčné fagocytózy (antibody-dependent cellular phagocytosis) 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 buněk však souvislost s klinickou odpovědí nevykázal.

Imunogenita

U pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou léčených v klinických studiích subkutánním daratumumabem v monoterapii a v kombinaci se u méně než 1 % z nich vyvinuly protilátky proti daratumumabu vyvolané léčbou.

U pacientů s mnohočetným myelomem a AL amyloidózou byla incidence léčbou vyvolávaných non-neutralizujících protilátek proti rHuPH20 7,3 % (55/750) u pacientů léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo subkutánní formou přípravku DARZALEX v kombinaci. Zdá se, že protilátky proti rHuPH20 neměly na expozici daratumumabu vliv. Klinická relevance vzniku protilátek proti daratumumabu nebo proti rHuPH20 po léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX není známa.

Klinické zkušenosti s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok (subkutánní forma)

Monoterapie – relabující/refrakterní mnohočetný myelom

MMY3012, otevřená, randomizovaná studie noninferiority fáze III srovnávala účinnost a bezpečnost léčby přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok (1 800 mg) vs. intravenózní (16 mg/kg) daratumumab u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří dostali nejméně 3 předchozí linie terapie zahrnující inhibitor proteazomu (PI) a imunomodulační látku (ImiD) nebo kteří byli dvojitě refrakterní na PI a ImiD. Léčba pokračovala do nepřijatelné toxicity nebo progresu onemocnění.

Bylo randomizováno celkem 522 pacientů: 263 do ramene léčeného subkutánní formou přípravku DARZALEX a 259 do ramene léčeného intravenózním daratumumabem. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku pacientů byl 67 let (rozmezí: 33 až 92 let), 55 % byli muži a 78 % běloši. Medián hmotnosti pacientů byl 73 kg (rozmezí: 29 až 138 kg). Medián počtu předchozích terapií, které pacienti dostali, byl 4. Celkem 51 % pacientů předtím mělo autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT), 100 % pacientů bylo předtím léčeno jak inhibitory (inhibitory) proteazomu, tak imunomodulační látkou (imunomodulačními látkami) a většina pacientů byla na předchozí systémovou léčbu, zahrnující jak inhibitor proteazomu, tak imunomodulační látku, refrakterní (49 %).

Studie splnila své koprimary cílové parametry spočívající v celkovém výskytu odpovědi (ORR) hodnocené pomocí kritérií odpovědi dle IMWG (tabulka 7) a maximálním C_{min} v okamžiku před další dávkou 1. den třetího cyklu, (viz bod 5.2).

Tabulka 7: Klíčové výsledky studie MMY3012

	Subkutánní daratumumab (n=263)	Intravenózní daratumumab (n=259)
Primární cílový parametr		
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95% interval spolehlivosti (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Poměr výskytu odpovědi (95% interval spolehlivosti) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR nebo lepší, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Částečná odpověď (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundární cílový parametr		
Výskyt reakcí souvisejících s infuzí, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Přežití do progresse onemocnění, měsíce		
Medián (95% interval spolehlivosti)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Poměr rizik (95% interval spolehlivosti)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Založeno na populaci všech léčených pacientů.

^b Hodnota $p < 0,0001$ z Farrington-Manningova testu hypotézy noninferiority.

^c Založeno na bezpečnostní populaci. Hodnota $p < 0,0001$ z Cochran-Mantel-Haenszelova chí kvadrát testu.

Při mediánu doby sledování 29,3 měsíce byl medián OS 28,2 měsíce (95% CI: 22,8; NE) v rameni léčeném subkutánní formou přípravku DARZALEX a 25,6 měsíce (95% CI: 22,1; NE) v rameni léčeném intravenózním daratumumabem.

Výsledky bezpečnosti a snášenlivosti, včetně pacientů s nižší tělesnou hmotností, byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem subkutánní formy přípravku DARZALEX a intravenózní formy daratumumabu.

Výsledky z modifikovaného CTSQ, pacientem zaznamenávaný dotazník zaměřený na výsledky hodnotící spokojenost pacientů s léčbou, prokázaly, že pacienti léčení subkutánní formou přípravku DARZALEX byli se svou léčbou spokojenější než pacienti léčení intravenózním daratumumabem. Otevřené studie jsou nicméně vystaveny předpojatosti.

Kombinované terapie mnohočetného myelomu

MMY2040 byla otevřená studie hodnotící účinnost a bezpečnost subkutánní formy přípravku DARZALEX 1 800 mg:

- v kombinaci s bortezomibem, melfalanem a prednisonem (D-VMP) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých nebyla vhodná transplantace. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí v dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně 1., 2., 4. a 5. týden v prvním 6týdenním cyklu (1. cyklus; 8 dávek), následovalo podávání jednou týdně 1., 2., 4. a 5. v dalších osmi 6týdenních cyklech (2. až 9. cyklus; 4 dávky v jednom cyklu). 1. až 4. den devíti 6týdenních cyklů (1. až 9. cyklus) se perorálně podávaly melfalan v dávce 9 mg/m² a prednison v dávce 60 mg/m². V léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX se pokračovalo do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
- v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (D-Rd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem. Lenalidomid (25 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den 28denních [4týdenních] cyklů) se podával s nízkými dávkami dexamethasonu 40 mg/týden (nebo v redukované dávce 20 mg/týden u pacientů > 75 let nebo BMI < 18,5). V léčbě subkutánní formou přípravku DARZALEX se pokračovalo do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.
- v kombinaci s bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem (D-VRd) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých byla vhodná transplantace. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí v dávce 1,3 mg/m² plochy povrchu těla dvakrát týdně 1. a 2. týden. Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 25 mg jednou denně 1. až 14. den; byly

podávány nízké dávky dexamethasonu 40 mg/týden ve 3týdenních cyklech. Celkem léčba trvala 4 cykly.

Zařazeno bylo celkem 199 pacientů (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Výsledky účinnosti byly stanoveny pomocí počítačového algoritmu pomocí kritérií IMWG. Studie splnila své primární cílové parametry spočívající v ORR pro D-VMP a D-Rd a primární cílový parametr VGPR nebo lepší pro D-VRd (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Výsledky účinnosti ze studie MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90% CI (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Striktní úplná odpověď (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Úplná odpověď (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Částečná odpověď (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR nebo lepší (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90% CI (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; daratumumab = subkutánní forma přípravku DARZALEX; CI=interval spolehlivosti.

^a Založeno na léčených subjektech.

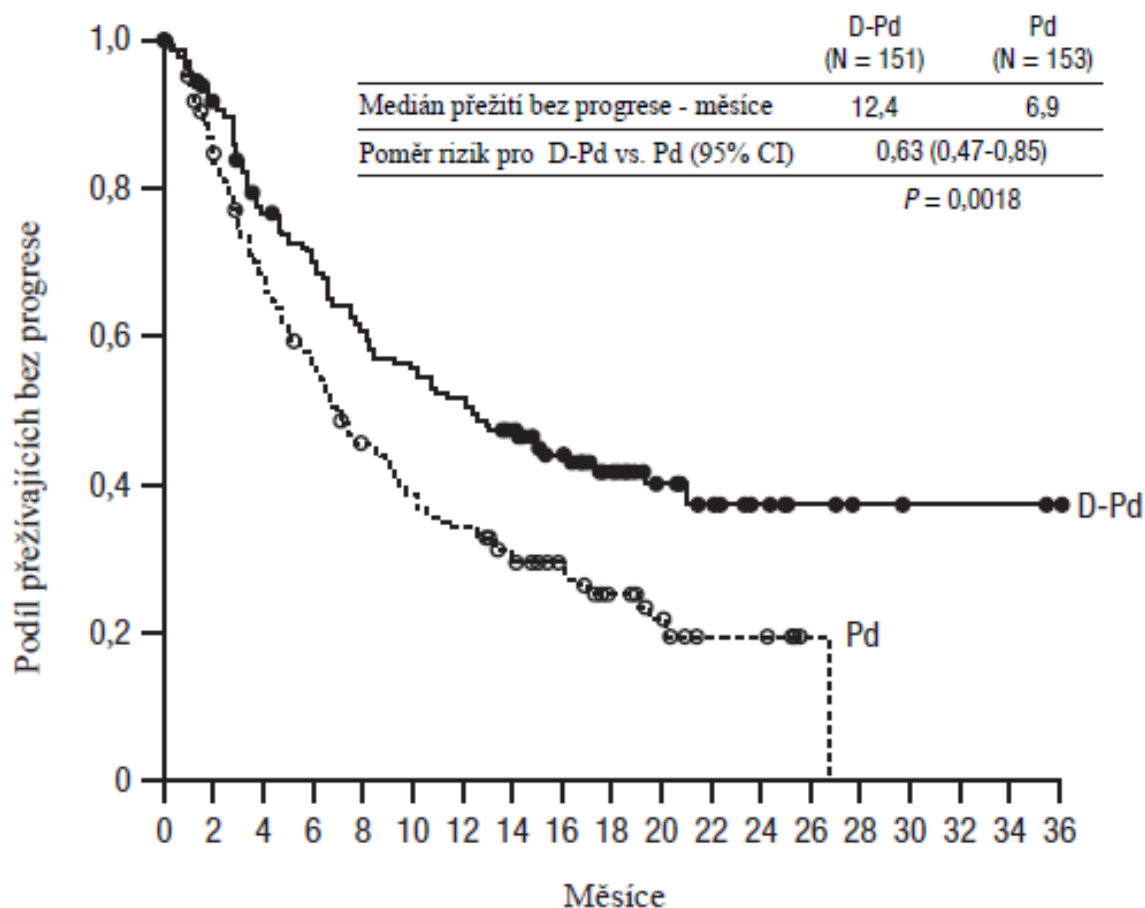
Léčba kombinovaná s pomalidomidem a dexamethasonem (Pd)

Studie MMY3013 byla otevřenou, randomizovanou, aktivním komparátorem kontrolovanou studií fáze III, která porovnávala léčbu subkutánní formou přípravku DARZALEX (1 800 mg) v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem v nízké dávce (D-Pd) s léčbou pomalidomidem a dexamethasonem v nízké dávce (Pd) u pacientů s mnohočetným myelomem, léčených nejméně jednu předchozí terapií lenalidomidem a proteazomovým inhibítorem (PI). Pomalidomid (4 mg jednou denně perorálně ve dnech 1 až 21 opakovaných 28denních [4týdenních] cyklů) se podával s perorálním nebo intravenózním dexamethasonem v nízké dávce 40 mg/týden (nebo ve snížené dávce 20 mg/týden u pacientů ve věku > 75 let). Ve dnech podávání subkutánní formy přípravku DARZALEX se jako léčivý přípravek před podáním podávala dávka 20 mg dexamethasonu a zbytek se podal den po podání. U pacientů léčených sníženou dávkou dexamethasonu se jako léčivý přípravek před podáním subkutánní formy přípravku DARZALEX podávala celá 20mg dávka. Úpravy dávkování pomalidomidu a dexamethasonu se prováděly podle informací výrobce k předepisování přípravku. V obou ramenech se v léčbě pokračovalo do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 304 pacientů: 151 do ramene s D-Pd a 153 do ramene s Pd. Do studie byli zařazeni pacienti s doloženou progresí onemocnění v průběhu posledního režimu nebo po něm. Pacienti, kteří měli v průběhu předchozí terapie vyrážku ≥ 3 . stupně, nebyli v souladu se souhrnem údajů o přípravku pro pomalidomid zařazeni. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku pacientů byl 67 let (rozmezí 35 až 90 let), 18 % bylo ve věku ≥ 75 let, 53 % byli muži a 89 % běloši. Pacienti měli medián počtu předchozích linií léčby 2. Všichni pacienti byli před zařazením do studie léčeni proteazomovým inhibítorem (PI) a lenalidomidem a 56 % pacientů bylo před zařazením do studie léčeno transplantací kmenových buněk (ASCT). Devadesát šest procent (96 %) pacientů dostávalo předchozí léčbu bortezomibem. Většina pacientů byla refrakterní k léčbě lenalidomidem (80 %), PI (48 %) nebo k oběma léčebným modalitám (42 %). Jedenáct procent pacientů dostalo 1 předchozí linii léčby; všichni byli refrakterní k léčbě lenalidomidem a 32,4 % bylo refrakterních jak k léčbě lenalidomidem, tak k PI. Účinnost byla hodnocena podle přežití bez progresse (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG).

Primární analýza PFS ve studii MMY3013 s mediánem doby sledování 16,9 měsíce prokázala statisticky významné zlepšení v rameni s D-Pd v porovnání s ramenem Pd; medián PFS byl 12,4 měsíce v rameni s D-Pd a 6,9 měsíce v rameni s Pd (poměr rizik [95% interval spolehlivosti]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-hodnota = 0,0018), což představuje 37% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí u pacientů léčených D-Pd v porovnání s Pd.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3013



Počet ohrožených

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

Po mediánu sledování 39,6 měsíce byla provedena dodatečná plánovaná následná analýza OS. Při úplnosti dat pro OS 57 % byl medián OS 34,4 měsíce v rameni D-Pd a 23,7 měsíce v rameni Pd (HR [95% CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Další výsledky účinnosti ze studie MMY3013 jsou uvedeny v tabulce 9 níže.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ze studie MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Celková odpověď (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktní kompletní odpověď (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Kompletní odpověď (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Částečná odpověď (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
Míra negativity MRD^c n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95% CI (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)

Hodnota p ^d	0,0102
------------------------	--------

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-dexamethason; Pd=pomalidomid-dexamethason; MRD=minimální reziduální choroba; CI=interval spolehlivosti.

^a Založeno na populaci všech zařazených pacientů.

^b Hodnota p z Cochranova Mantel-Haenszelova chí-kvadrát testu upravená na stratifikační faktory.

^c Míra negativity MRD je založena na populaci všech zařazených pacientů a prahu 10⁻⁵.

^d Hodnota p z Fisherova exaktního testu

U respondérů byl medián času do odpovědi 1 měsíc (rozmezí: 0,9 až 9,1 měsíce) ve skupině léčené D-Pd a 1,9 měsíce (rozmezí: 0,9 až 17,3 měsíce) ve skupině léčené Pd. Mediánu trvání odpovědi nebylo ve skupině léčené D-Pd dosaženo (rozmezí: 1 až 34,9+ měsíce), přičemž ve skupině léčené Pd byl 15,9 měsíce (rozmezí: 1+ až 24,8 měsíce).

Léčba kombinovaná s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem u pacientů s AL amyloidózou

Studie AMY3001, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu subkutánní formou přípravku DARZALEX (1 800 mg) v kombinaci s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (D-VCd) s léčbou bortezomibem, cyklofosfamidem a dexamethasonem (VCd) u pacientů s nově diagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. Randomizace byla stratifikována podle systému stupně závažnosti srdečních komplikací souvisejících s AL amyloidózou (AL amyloidosis Cardiac Staging System), zemí, které pacientům s AL amyloidózou obvykle nabízejí autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT), a renálních funkcí.

Všichni pacienti zařazení do studie AMY3001 měli nově diagnostikovanou AL amyloidózu s nejméně jedním postiženým orgánem, měřitelné hematologické onemocnění, postižení srdce stupně I-III (Cardiac Stage I-III) (na základě European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) a NYHA třídy I-III. Pacienti s NYHA třídy IIIB a IV nebyli zařazováni.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m² plochy tělesného povrchu), cyklofosfamid (perorální nebo i.v.; 300 mg/m² plochy tělesného povrchu; maximální dávka 500 mg) a dexamethason (perorální nebo i.v.; 40 mg nebo snížená dávka 20 mg pro pacienty ve věku >70 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] < 18,5 nebo s hypervolemií, nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo předchozí intolerancí léčby steroidy) se podávaly každý týden 1., 8., 15. a 22. den v opakovaných 28denních [4týdenních] cyklech. V den podání přípravku DARZALEX bylo jako premedikace podáno 20 mg dexamethasonu a zbytek byl podán den po podání přípravku DARZALEX. Bortezomib, cyklofosfamid a dexamethason se v obou léčebných ramenech podávaly šest 28denních [4týdenních] cyklů, zatímco léčba přípravkem DARZALEX pokračovala do progresu onemocnění, zahájení následné léčby nebo maximálně 24 cyklů (přibližně 2 roky) od první dávky hodnocené léčby. Úpravy dávkování bortezomibu, cyklofosfamidu a dexamethasonu se prováděly podle informací výrobce k předepisování přípravku.

Randomizováno bylo celkem 388 pacientů: 195 do ramene s D-VCd a 193 do ramene s VCd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Většina (79 %) pacientů měla onemocnění z ukládání volných lehkých řetězců lambda. Medián věku pacientů byl 64 let (rozmezí: 34 až 87); 47 % bylo ve věku ≥ 65 let; 58 % byli muži; 76 % běloši, 17 % Asiaté a 3 % Afroameričané; 23 % mělo AL amyloidózu klinického stupně poruchy srdeční funkce I, 40 % mělo stupeň II, 35 % mělo stupeň IIIA a 2 % měla stupeň IIIB. Všichni pacienti měli jeden nebo více postižených orgánů, přičemž medián počtu postižených orgánů byl 2 (rozmezí: 1 až 6) a 66 % pacientů mělo postiženo 2 nebo více orgánů. Postižení vitálních orgánů bylo: 71 % srdce, 59 % ledviny a 8 % játra. Pacienti se sensorickou neuropatií stupně 2 nebo s bolestivou periferní neuropatií stupně 1 zařazováni nebyli. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra hematologické kompletní odpovědi (HemCR) stanovená nezávislou posudkovou komisí na základě International Consensus Criteria. Studie AMY3001 prokázala zlepšení HemCR v rameni s D-VCd v porovnání s ramenem VCd. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Hodnota P
Hematologická kompletní odpověď (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Částečná odpověď (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologická VGPR nebo lepší (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Přežití bez progresy zhoršení důležitého orgánu (MOD-PFS), poměr rizik s 95% intervalem spolehlivosti ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason; VCd=bortezomib-cyklofosfamid-dexamethason

^a Založeno na populaci všech zařazených pacientů.

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

^c MOD-PFS definováno jako hematologická progresy, zhoršení funkce důležitého orgánu (srdce nebo ledvin) nebo smrt.

^d Nominální hodnota p z převrácené hodnoty pravděpodobnosti cenzurovaného váženého log-rank testu.

U respondérů byl medián doby do HemCR 60 dní (rozmezí: 8 až 299 dní) ve skupině léčené D-VCd a 85 dní (rozmezí: 14 až 340 dní) ve skupině léčené VCd. Medián doby do VGPR nebo lepší odpovědi na léčbu byl 17 dní (rozmezí: 5 až 336 dní) ve skupině léčené D-VCd a 25 dní (rozmezí: 8 až 171 dní) ve skupině léčené VCd. Mediánu trvání HemCR nebylo ani v jednom rameni dosaženo.

Medián doby sledování ve studii je 11,4 měsíce. Mediánu přežití bez progresy zhoršení důležitého orgánu (MOD-PFS) nebylo u pacientů ani v jednom rameni dosaženo.

Údaje o celkovém přežití (OS) nebyly zralé. Bylo pozorováno celkem 56 úmrtí [n=27 (13,8 %) skupina léčená D-VCd vs. n=29 (15 %) skupina léčená VCd].

Klinické zkušenosti s daratumumabem koncentrát pro infuzní roztok (intravenózní forma)

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

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

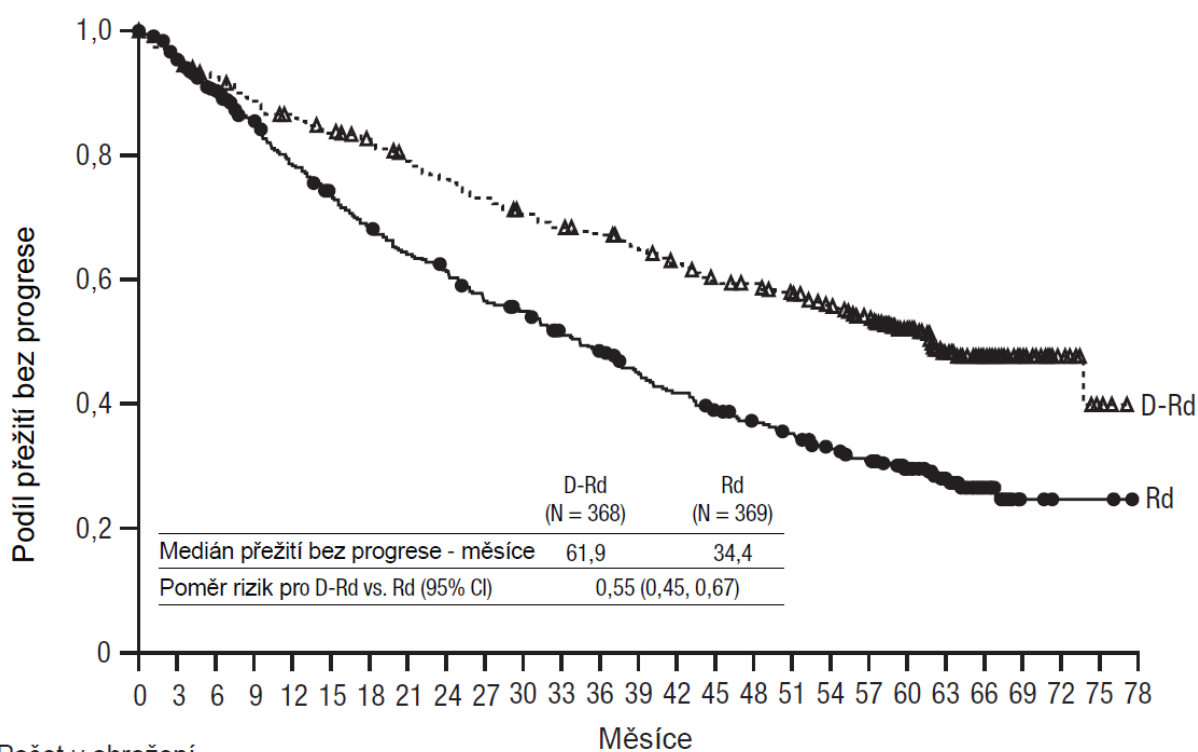
Studie MMY3008, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem léčbu intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem v nízkých dávkách (DRd) s léčbou lenalidomidem 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 hmotnosti [BMI] < 18,5). Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu byla jako premedikace podána dávka dexamethasonu. Úpravy dávkování lenalidomidu a dexamethasonu byly prováděny podle informací o přípravku poskytnutých výrobcem. Léčba v obou ramenech pokračovala do progresy onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Bylo randomizováno celkem 737 pacientů: 368 do ramene DRd a 369 do ramene 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 progresy onemocnění (PFS) na základě kritérií International Myeloma Working Group (IMWG) a celkového přežití (OS).

Při mediánu sledování 28 měsíců prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3008 zlepšení 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 progresy onemocnění nebo úmrtí. Výsledky

aktualizované analýzy PFS při mediánu sledování 64 měsíců nadále vykazují zlepšení PFS u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Medián PFS byl 61,9 měsíce v rameni DRd a 34,4 měsíce v rameni Rd (HR=0,55; 95% interval spolehlivosti: 0,45; 0,67).

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3008

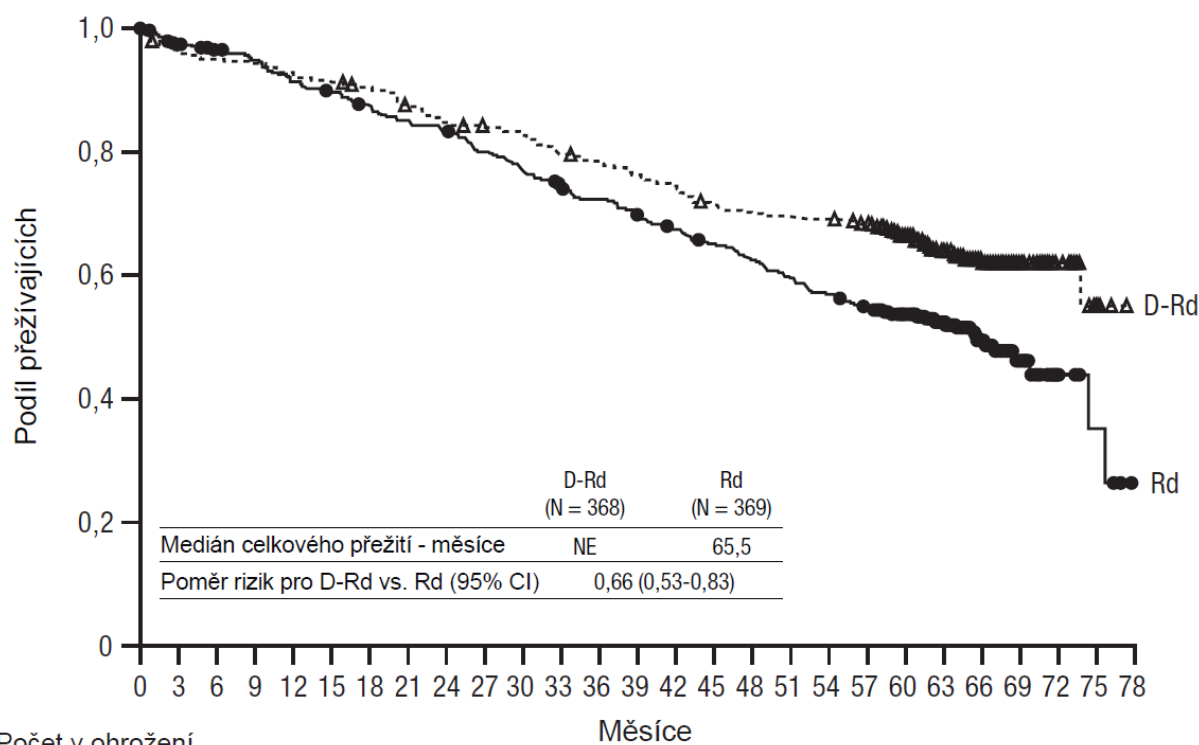


Počet v ohrožení

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Při mediánu sledování 56 měsíců prokázalo rameno DRd výhodu v OS oproti rameni Rd (HR=0,68; 95% CI: 0,53; 0,86; p=0,0013). Výsledky aktualizované analýzy OS po mediánu 64 měsíců nadále vykazovaly zlepšení u pacientů v rameni DRd v porovnání s ramenem Rd. Mediánu OS nebylo dosaženo v rameni DRd a v rameni Rd byl 65,5 měsíce (HR=0,66; 95% CI: 0,53; 0,83).

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3008



Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	214	204	195	186	157	117	65	26	8	4	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	248	246	240	200	148	103	42	16	5	0

V tabulce 11 níže jsou uvedeny dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3008.

Tabulka 11: 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 negativy 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-dexamethason; 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 nestratifikované 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).

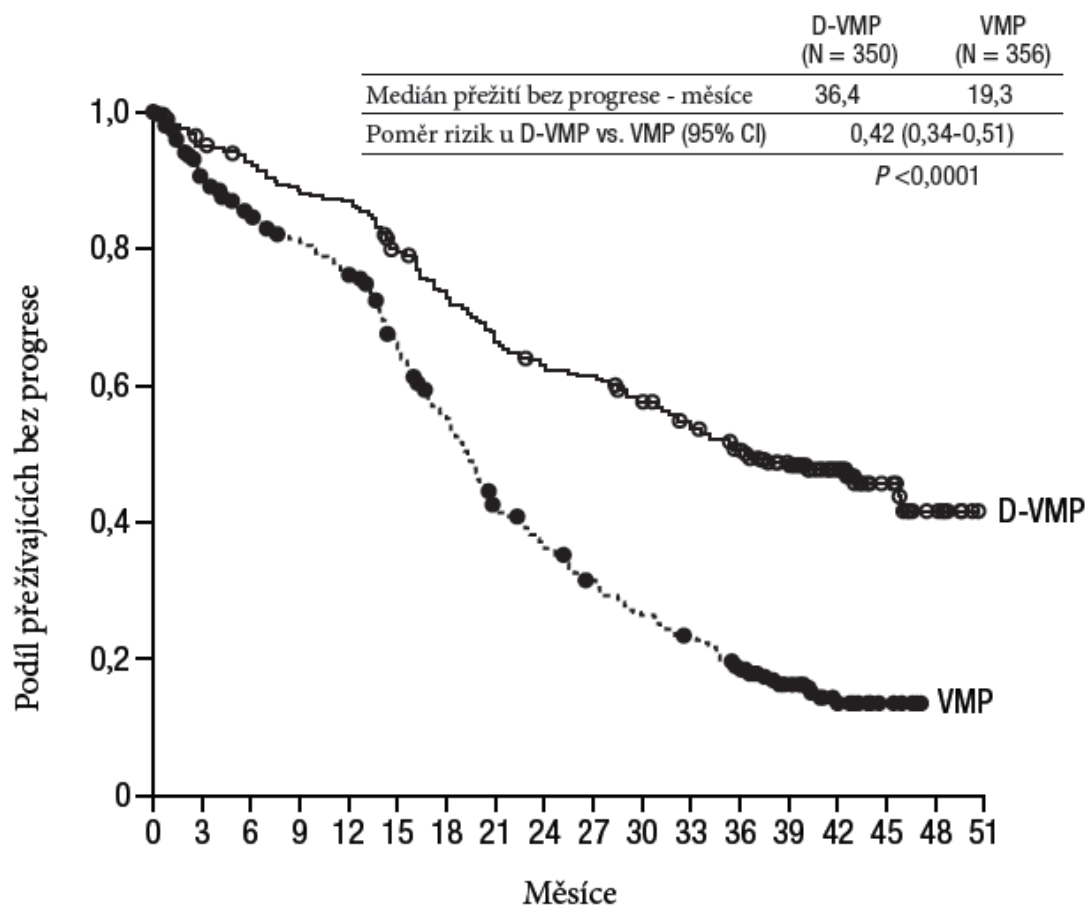
Kombinovaná léčba bortezomibem, melfalanem a prednisonem (VMP) u pacientů, u kterých není vhodná autologní transplantace kmenových buněk

Studie MMY3007, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III porovnávala léčbu intravenózním daratumumabem v dávce 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 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 intravenózním daratumumabem pokračovala do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 706 pacientů: 350 do ramene léčeném D-VMP a 356 do ramene léčeném 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 a celkového přežití (OS).

Při mediánu doby sledování 16,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3007 zlepšení v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP; mediánu PFS nebylo v rameni léčeném D-VMP dosaženo, v rameni léčeném VMP byl 18,1 měsíce (HR=0,5; 95% interval spolehlivosti: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 40 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném D-VMP v porovnání s ramenem léčeným VMP. Medián PFS v rameni léčeném D-VMP byl 36,4 měsíce a v rameni léčeném VMP 19,3 měsíce (HR=0,42; 95% interval spolehlivosti: 0,34, 0,51; $p < 0,0001$), což u pacientů léčených D-VMP představuje 58% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3007

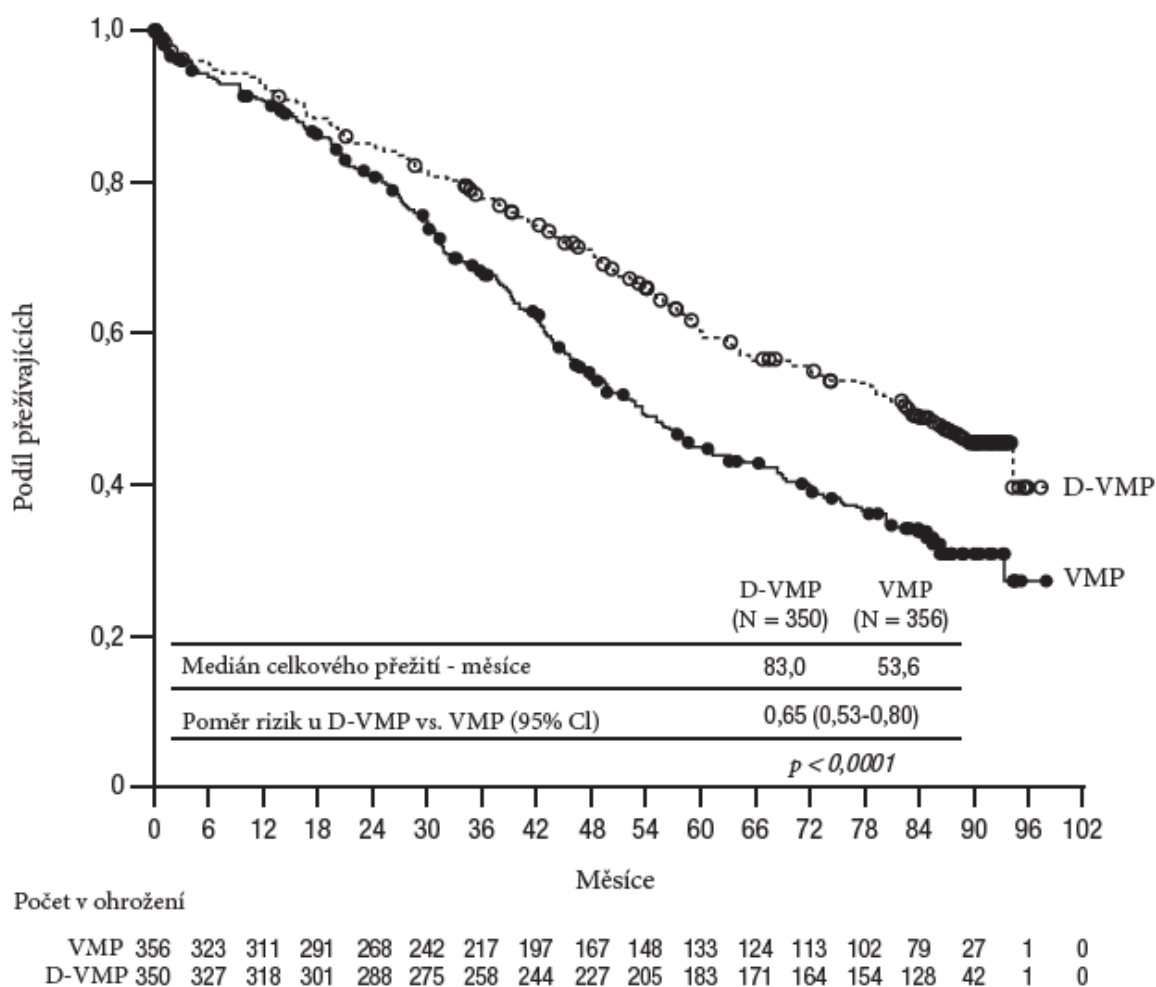


Počet pacientů v ohrožení

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Po mediánu doby sledování 40 měsíců prokázala D-VMP výhodu v OS nad ramenem léčeným VMP (HR=0,60; 95% interval spolehlivosti: 0,46; 0,80; $p=0,0003$), což u pacientů léčených v rameni D-VMP představuje 40% snížení rizika úmrtí. Po mediánu doby sledování 87 měsíců byl medián OS 83 měsíců (95% CI: 72,5; NE) v rameni D-VMP a 53,6 měsíce (95% CI: 46,3; 60,9) v rameni VMP.

Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3007



Další výsledky účinnosti ze studie MMY3007 jsou uvedeny v tabulce 12 níže.

Tabulka 12: 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)
Výskyt negativy 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 D-VMP a 0,82 měsíce (rozmezí: 0,7 až 12,6 měsíce) ve skupině VMP. 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; $p < 0,0001$). Celkový výskyt odpovědi byl 90 % ve skupině léčené D-VMP a 74 % ve skupině léčené VMP (výskyt 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 podskupiny 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.

Kombinovaná léčba bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů, u kterých je vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Studie MMY3006 je část 2, otevřená, randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná studie fáze III. Část 1 porovnávala indukční a konsolidační léčbu intravenózním daratumumabem 16 mg/kg v kombinaci s bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (D-VTd) s léčbou bortezomibem, thalidomidem a dexamethasonem (VTd) u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, u kterých je vhodná ASCT. Konsolidační fáze léčby byla zahájena minimálně 30 dní po ASCT, poté, co se pacient dostatečně zotavil, a přijetí transplantátu bylo úplné. V části 2 byly subjekty s alespoň částečnou odpovědí (PR) do 100. dne po transplantaci znovu randomizovány v poměru 1:1 pouze k udržování daratumumabu nebo pozorování. Dále jsou popsány pouze výsledky z části 1.

Bortezomib se podával subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí v dávce 1,3 mg/m² tělesného povrchu dvakrát týdně po dobu 2 týdnů (1., 4., 8. a 11. den) v opakovaných 28denních (4týdenních) indukčních léčebných cyklech (1. až 4. cyklus) a dvou konsolidačních cyklech (5. a 6. cyklus) po ASCT po 4. cyklu. Thalidomid se podával perorálně v dávce 100 mg denně během šesti cyklů podávání bortezomibu. Dexamethason (perorální nebo intravenózní) se podával v dávce 40 mg 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. den 1. a 2. cyklu a v dávce 40 mg 1. a 2. den a v dávce 20 mg v následujících dnech podávání (8., 9., 15., 16.) 3. a 4. cyklu. Dexamethason v dávce 20 mg se podával 1., 2., 8., 9., 15., 16. den 5. a 6. cyklu. Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu se dávka dexamethasonu podávala intravenózně jako premedikace. Úpravy dávkování bortezomibu, thalidomidu a dexamethasonu byly provedeny podle informací o přípravcích poskytnutých výrobcem.

Bylo randomizováno celkem 1 085 pacientů: 543 do ramene D-VTd a 542 do ramene VTd. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly u obou léčebných skupin podobné. Medián věku byl 58 (rozmezí: 22 až 65) let. Všichni pacienti byli ve věku ≤ 65 let: 43 % byla ve věkové skupině ≥ 60-65 let, 41 % bylo ve věkové skupině ≥ 50-60 let a 16 % bylo do 50 let. Většina byli muži (59 %), 48 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 0, 42 % měla výkonnostní skóre dle ECOG 1 a 10 % mělo výkonnostní skóre dle ECOG 2. Čtyřicet procent mělo onemocnění stupně I dle International Staging System (ISS), 45 % mělo onemocnění stupně II dle ISS a 15 % mělo onemocnění stupně III dle ISS.

Účinnost byla hodnocena pomocí výskytu striktní úplné odpovědi (sCR) 100. den po transplantaci a PFS.

Tabulka 13: Výsledky účinnosti ve studii MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Hodnota P ^b
Hodnocení odpovědi 100 dní po transplantaci			
Striktní úplná odpověď (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR nebo lepší (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001

Velmi dobrá částečná odpověď nebo lepší (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
Výskyt negativy MRD ^{c,d} n(%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Poměr šancí s 95% CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Výskyt negativy MRD v kombinaci s CR nebo lepší ^c n(%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95% CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Výskyt pravděpodobnosti s 95% CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd=bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD=minimální reziduální choroba; CI= interval spolehlivosti.

^a Založeno na populaci všech léčených pacientů.

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

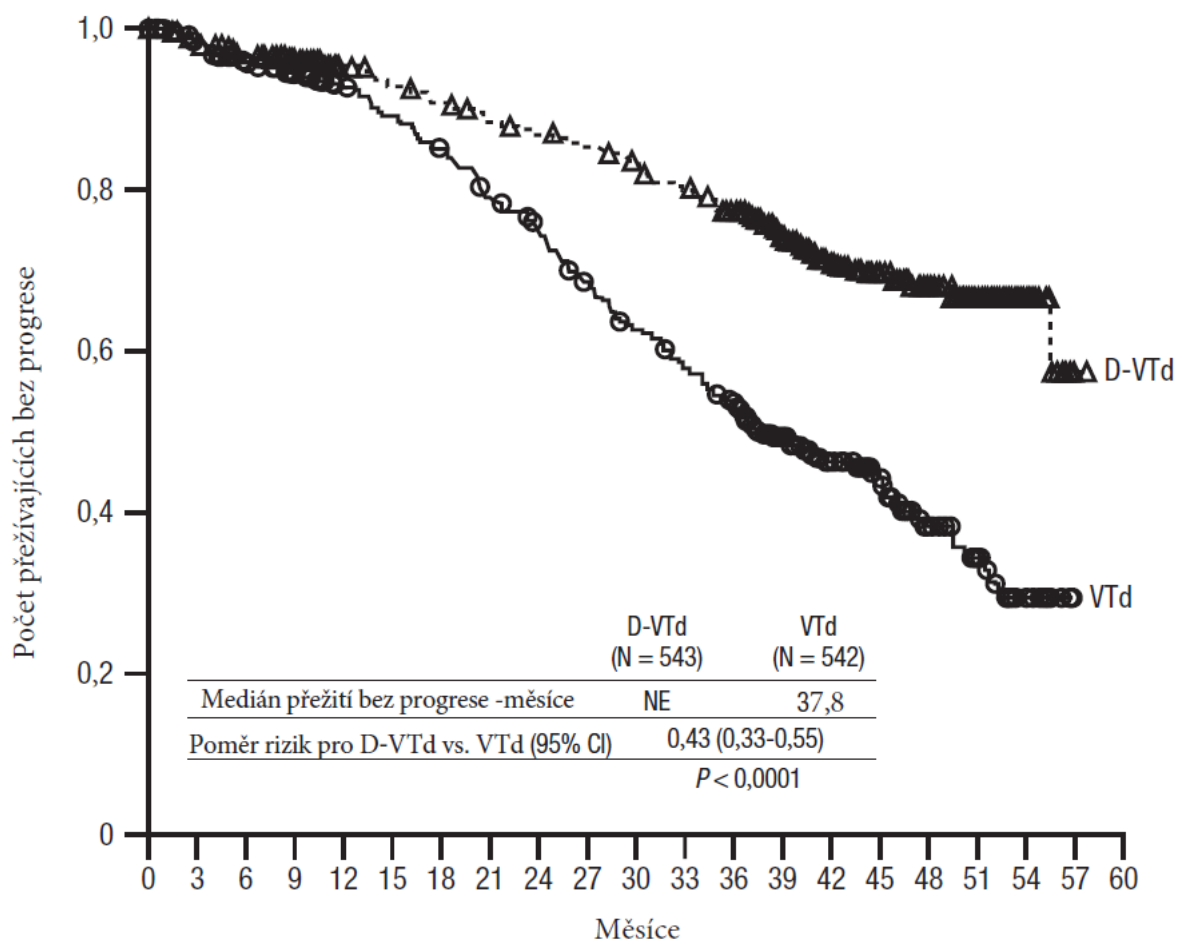
^c Založeno na prahu 10^{-5} .

^d Bez ohledu na odpověď dle IMWG.

^e Použilo se Mantel-Haenszelova odhadu běžného poměru šancí pro stratifikované tabulky.

S mediánem doby sledování 18,8 měsíce ukázala primární analýza PFS s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, k datu druhé randomizace HR = 0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Výsledky aktualizované analýzy PFS s mediánem doby sledování 44,5 měsíce s cenzorováním pacientů, kteří byli randomizováni k udržování daratumumabem při druhé randomizaci, ukázaly HR=0,43; 95% CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Medián PFS nebyl dosažen v rameni s D-VTd a byl 37,8 měsíce v rameni s VTd.

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve Studii MMY3006



Počet v ohrožení

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Relabující/refrakterní mnohočetný myelom

Monoterapie:

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

Ve studii MMY2002 dostávalo do progresse onemocnění 106 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem 16 mg/kg intravenózního daratumumabu. 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 (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 14 níže jsou uvedeny výsledky účinnosti předem plánované předběžné analýzy založené na vyhodnocení nezávislou posudkovou komisí.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti vyhodnocené nezávislou posudkovou komisí ve studii MMY2002

Kritérium účinnosti	Intravenózní daratumumab 16 mg/kg n = 106
Celkový výskyt 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)
Výskyt 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.

Celkový výskyt odpovědi (ORR) ve studii MMY2002 byl podobný bez ohledu na typ předchozí léčby myelomu.

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

Ve studii GEN501 dostávalo do progresu onemocnění 42 pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem intravenózní daratumumab 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 inhibitory 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% celkovému výskytu 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:

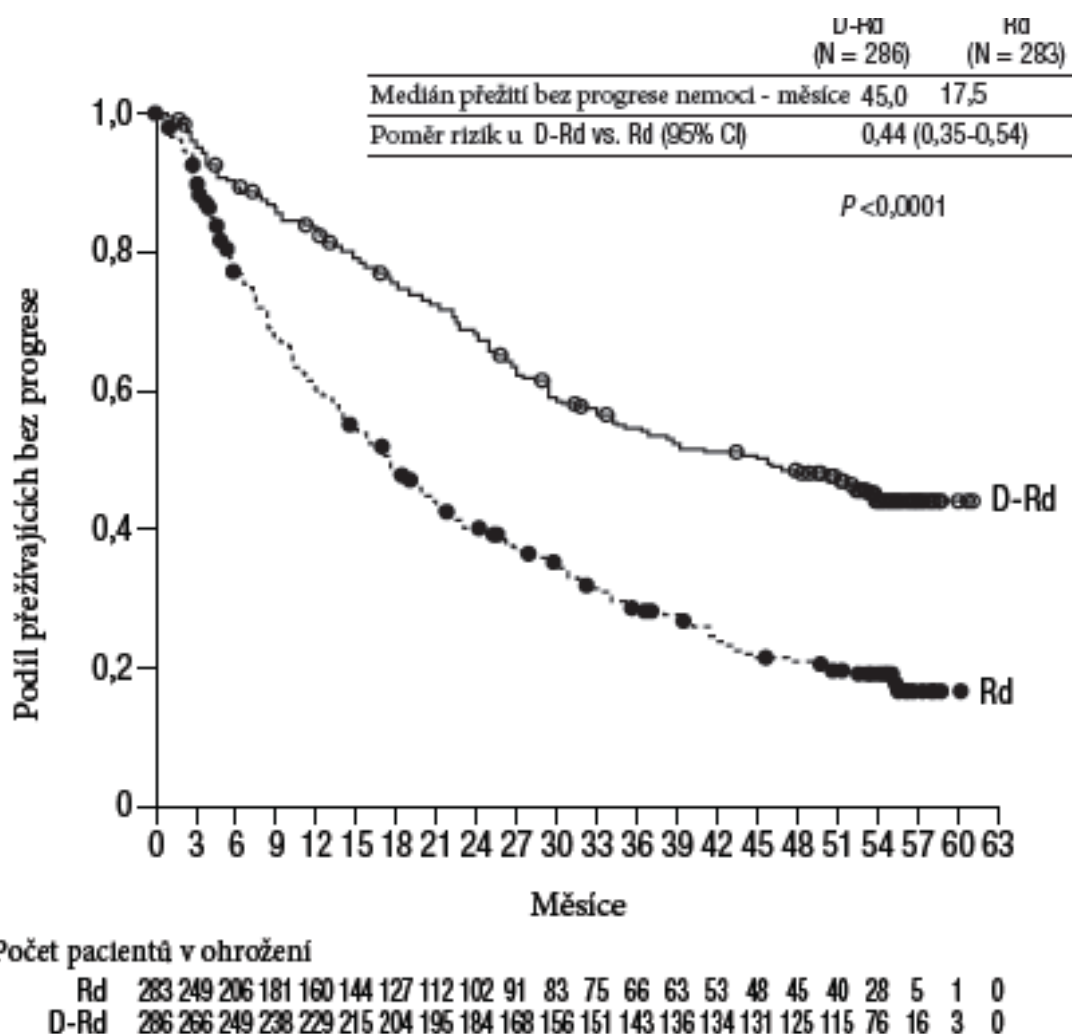
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3003) byla porovnána léčba intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg v kombinaci s lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (DRd) s léčbou lenalidomidem a nízkou dávkou dexamethasonu (Rd) u pacientů s relabujícím nebo 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 nad 75 let nebo BMI < 18,5). Během dnů, kdy byla podávána infuze intravenózního daratumumabu, bylo podáno 20 mg dexamethasonu jako premedikace 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 ramene léčeného intravenózním daratumumabem a kontrolního ramene. 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 pacientů bylo refrakterních pouze na PI a 21 % bylo refrakterních na bortezomib. Pacienti, kteří byli refrakterní na lenalidomid, byli ze studie vyloučeni.

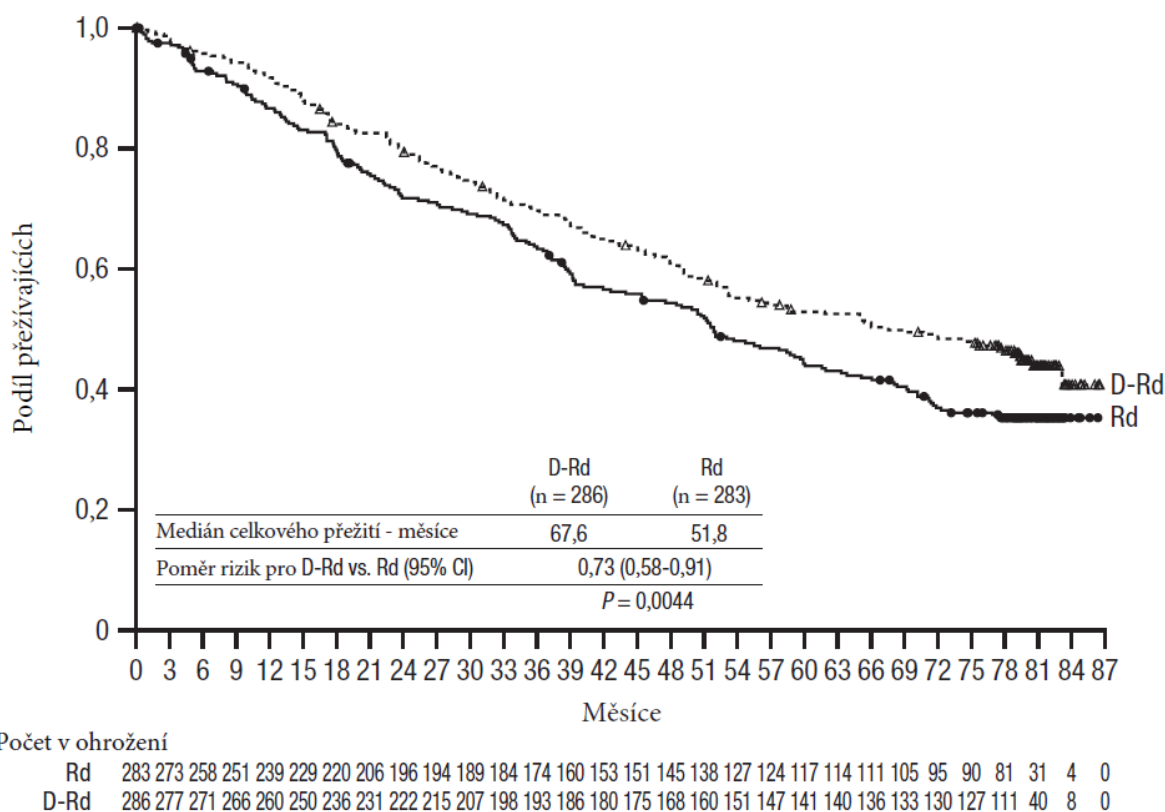
Při mediánu doby sledování 13,5 měsíce prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3003 zlepšení v DRd rameni ve srovnání s Rd ramenem; v DRd rameni nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Rd byl 18,4 měsíce (HR=0,37; 95 % CI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 55 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DRd v porovnání s ramenem léčeným Rd. Medián PFS byl v rameni léčeném DRd 45,0 měsíce a v rameni léčeném Rd 17,5 měsíce (HR=0,44; 95% interval spolehlivosti: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), což u pacientů léčených DRd představuje 56% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 7).

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3003



Po mediánu doby sledování 80 měsíců prokázal DRd výhodu v OS nad ramenem Rd (HR=0,73; 95% CI: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). Medián OS byl v rameni DRd 67,6 měsíce a v rameni Rd 51,8 měsíce.

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3003



Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3003 jsou uvedeny v tabulce 15 níže.

Tabulka 15: 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	
Stringentní kompletní odpověď (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletní odpověď (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Velmi dobrá částečná odpověď (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Částečná odpověď	48 (17,1)	89 (32,2)
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 (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Poměr šancí s 95% CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-hodnota ^d	< 0,0001	

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^{-5} .

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

^d p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

Kombinovaná léčba s bortezomibem

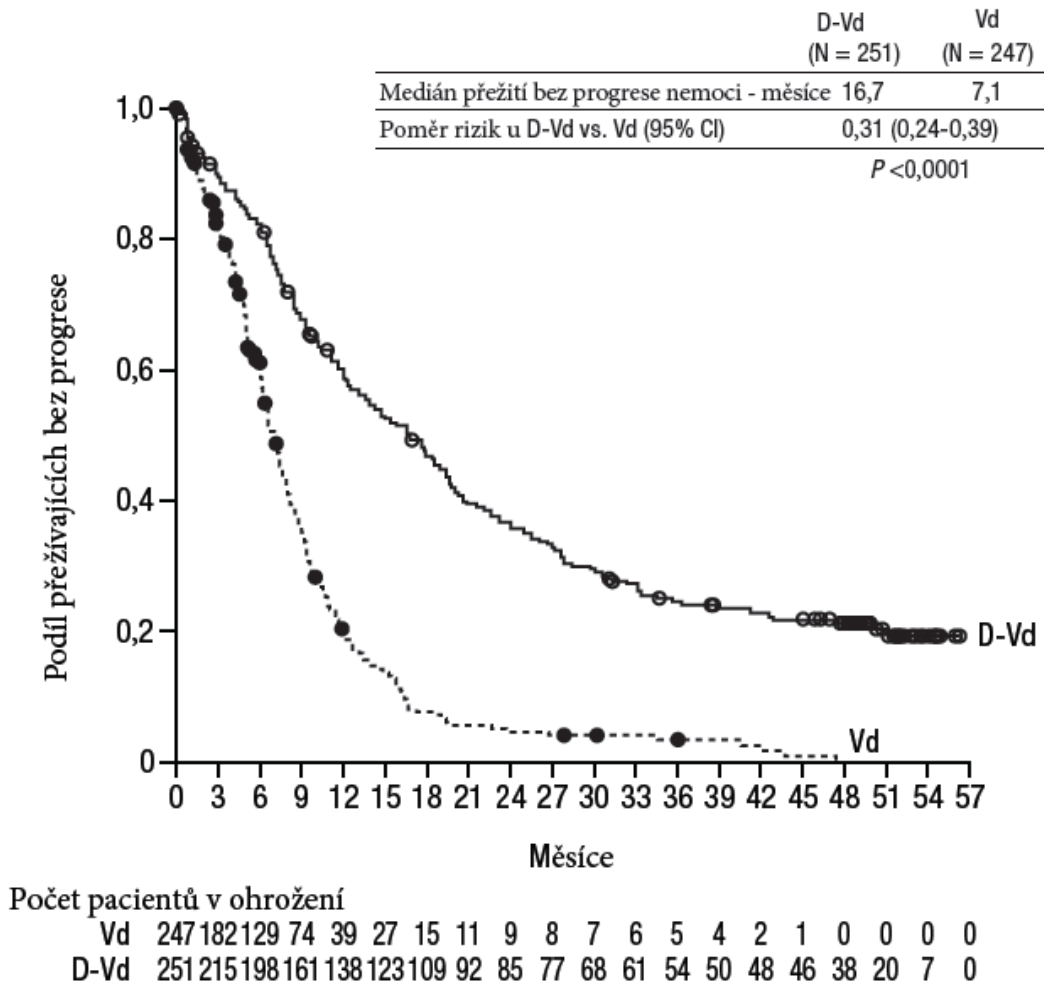
V otevřené, randomizované, aktivní látkou kontrolované studii fáze 3 (studie MMY3004) byla porovnána léčba intravenózním daratumumabem v dávce 16 mg/kg a v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (DVd) s léčbou bortezomibem a dexamethasonem (Vd) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prošli alespoň jednou předchozí léčbou. Bortezomib byl podáván subkutánní injekcí nebo intravenózní injekcí 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 nad 75 let nebo s indexem tělesné hmotnosti [BMI] <18,5), nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem nebo při známé předchozí netoleranci na léčbu steroidy. Ve dnech infuze intravenózního daratumumabu byla podána dávka 20 mg dexamethasonu jako premedikace. Léčba intravenózním daratumumabem pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Celkem bylo randomizováno 498 pacientů; z toho 251 v DVd rameni a 247 ve Vd rameni studie. Demografická charakteristika a charakteristika onemocnění na začátku studie byly podobné při srovnání skupiny léčené intravenózním daratumumabem a kontrolní skupiny. Střední věk pacientů byl 64 let (rozmezí 30 až 88 let) a 12 % bylo ≥ 75 let. Šedesát devět procent 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 pacientů bylo refrakterní pouze vůči IMiD a 28 % bylo refrakterní na lenalidomid. Pacienti, kteří byli refrakterní na bortezomib, byli ze studie vyloučeni.

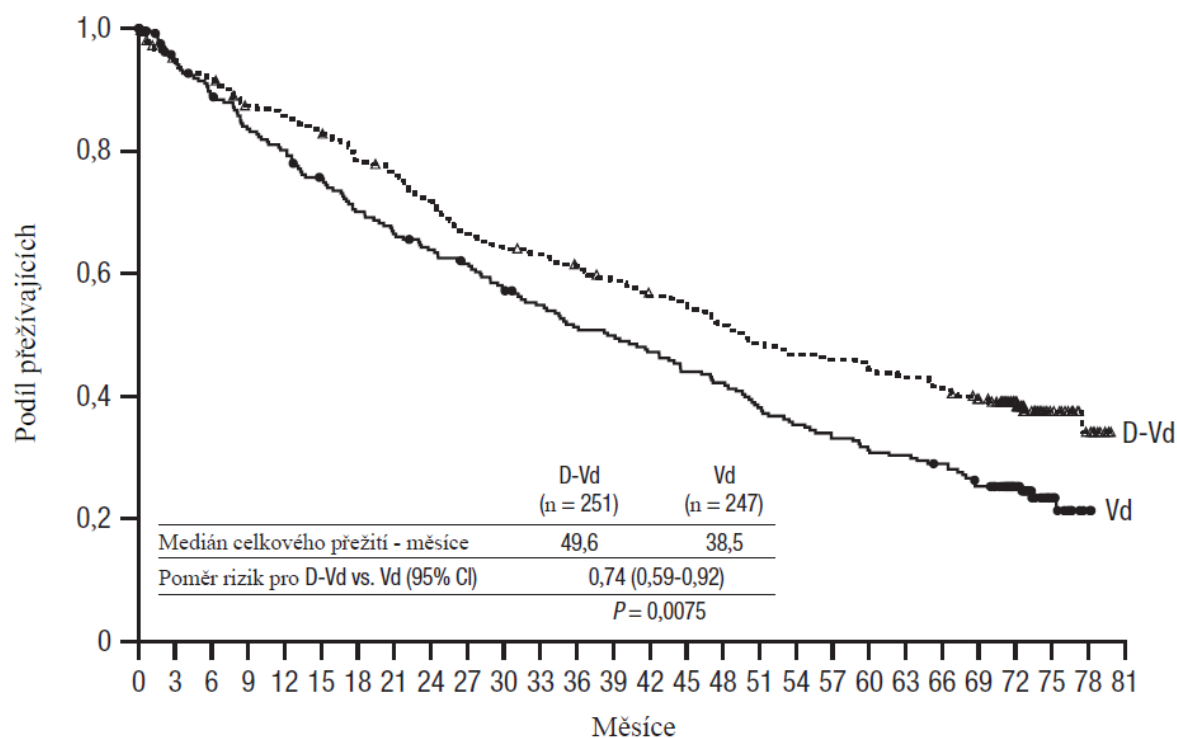
Při mediánu doby sledování 7,4 měsíce, prokázala primární analýza PFS ve studii MMY3004 zlepšení v rameni DVd ve srovnání s ramenem Vd; v rameni DVd nebylo dosaženo mediánu PFS a v rameni Vd byl 7,2 měsíce (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001). Výsledky aktualizované analýzy PFS po mediánu doby sledování 50 měsíců nadále vykazovaly zlepšení PFS u pacientů v rameni léčeném DVd v porovnání s ramenem léčeným Vd. Medián PFS byl v rameni léčeném DVd 16,7 měsíce a v rameni léčeném Vd 7,1 měsíce (HR [95% interval spolehlivosti]: 0,31 [0,24, 0,39]; hodnota p < 0,0001), což u pacientů léčených DVd v porovnání s pacienty léčenými VD představuje 69% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí (viz obrázek 9).

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka PFS ve studii MMY3004



Po mediánu doby sledování 73 měsíců prokázal DVd výhodu v OS nad ramenem Vd (HR=0,74; 95% CI: 0,59; 0,92; *p* = 0,0075). Medián OS byl v rameni DVd 49,6 měsíce a v rameni Vd 38,5 měsíce.

Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka OS ve studii MMY3004



Počet v ohrožení

Vd	247	219	206	192	184	172	159	151	144	138	129	121	113	110	104	97	93	84	78	73	68	67	63	54	34	13	2	0
D-Vd	251	231	225	211	207	201	189	182	172	159	154	150	144	138	132	128	120	113	109	107	103	100	96	88	54	24	9	0

Dodatečné výsledky účinnosti ze studie MMY3004 jsou uvedeny v tabulce 16 níže.

Tabulka 16: 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 (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Poměr šancí s 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-hodnota ^d	0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Vd = 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^{-5} .

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

^d p-hodnota je odvozena z Fischerova exaktního testu.

Elektrofysiologie 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

Expozice daratumumabu v monoterapii u pacientů s mnohočetným myelomem po doporučeném podání 1 800 mg subkutánní formy přípravku DARZALEX (jednou týdně po dobu 8 týdnů, jednou za 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté jednou měsíčně) byla studována v porovnání se 16 mg/kg intravenózního daratumumabu ve stejném dávkovacím schématu a byla prokázána noninferiorita v koprimárním cílovém parametru spočívajícím v maximálním C_{min} (3. cyklus, 1. den před další dávkou), s průměrnou hodnotou \pm SD $593 \pm 306 \mu\text{g/ml}$ v porovnání s $522 \pm 226 \mu\text{g/ml}$ u intravenózního daratumumabu, s geometrickou průměrnou hodnotou poměru 107,93 % (90% interval spolehlivosti: 95,74-121,67).

V kombinované studii AMY3001 bylo po podání doporučené dávky 1 800 mg subkutánní formy přípravku DARZALEX (každý týden po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté každý měsíc) u pacientů s AL amyloidózou maximální C_{min} (3. cyklus, 1. den před dávkou) podobné jako u mnohočetného myelomu s průměrnou hodnotou \pm SD $597 \pm 232 \mu\text{g/ml}$.

Po doporučené dávce 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok se od první dávky do poslední týdenní dávky (8. dávka) maximální koncentrace (C_{max}) zvýšily 4,8krát a celková expozice ($AUC_{0-7 \text{ dni}}$) se zvýšila 5,4krát. Nejvyšší minimální koncentrace se u přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok typicky pozorují na konci týdenních dávkovacích režimů jak u monoterapie, tak u kombinované terapie.

Simulované minimální koncentrace u pacientů s mnohočetným myelomem po 6 dávkách 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok podávaných jednou týdně u kombinované léčby byly podobné jako u 1 800 mg přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok v monoterapii.

U pacientů s mnohočetným myelomem byla expozice daratumumabu ve studii kombinace s pomalidomidem a dexamethasonem (studie MMY3013) podobná expozici při monoterapii, s průměrnou hodnotou \pm SD maximální C_{min} (3. cyklus, 1. den před dávkou) $537 \pm 277 \mu\text{g/ml}$ po podání doporučené dávky 1 800 mg subkutánní injekce přípravku DARZALEX (každý týden po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny po dobu 16 týdnů, poté každý měsíc).

Absorpce a distribuce

Při doporučené dávce 1 800 mg je u pacientů s mnohočetným myelomem absolutní biologická dostupnost přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok 69 % s rychlostí absorpce $0,012 \text{ hodina}^{-1}$, přičemž maximální koncentrace nastává za 70 až 72 h (T_{max}). Při doporučené dávce 1 800 mg u pacientů s AL amyloidózou nebyla absolutní biologická dostupnost odhadnuta, rychlostní konstanta absorpce byla $0,77 \text{ den}^{-1}$ (8,31 % CV) a maximální koncentrace se objevily za 3 dny.

Pomocí modelu predikovaný odhad distribučního objemu pro centrální kompartment byl 5,25 litru (36,9 % CV) a pro periferní kompartment (V_2) 3,78 litru u daratumumabu v monoterapii a modelovaná odhadovaná průměrná hodnota distribučního objemu V_1 byla 4,36 l (28,0 % CV) a V_2 byla 2,80 l, pokud se daratumumab podával v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem. U pacientů s AL amyloidózou je modelovaný odhadovaný zdánlivý distribuční objem po subkutánním podání 10,8 l (3,1 % CV). Tyto výsledky naznačují, že daratumumab se primárně lokalizuje v cévním systému s omezenou distribucí do extravaskulárních tkání.

Metabolismus a eliminace

Daratumumab vykazuje farmakokinetiku závislou jak na koncentraci, tak na čase s paralelní lineární a nelineární (saturovatelnou) eliminací, která je charakteristická pro cílem zprostředkovanou clearance. Populačním farmakokinetickým modelem odhadnutá průměrná hodnota clearance daratumumabu je 4,96 ml/h (58,7 % CV) při monoterapii daratumumabem a 4,32 ml/h (43,5 % CV) pokud se daratumumab podává v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem. U pacientů s AL amyloidózou je zdánlivá clearance po subkutánním podání 210 ml/den (4,1% CV). Na modelu založená geometrická průměrná hodnota poločasu spojená s lineární eliminací je 20,4 dne (22,4 % CV) při monoterapii daratumumabem a 19,7 dne (15,3 % CV) pokud se daratumumab podával v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem a 27,5 dne (74,0 % CV) u pacientů s AL amyloidózou. Při monoterapeutickém a kombinovaném režimu se při doporučené dávce a doporučeném schématu (1 800 mg; jednou týdně po dobu 8 týdnů, každé 2 týdny 16 týdnů a pak každé 4 týdny) rovnovážného stavu dosáhne za přibližně 5 měsíců do podávání každé 4 týdny.

Za využití údajů ze studií u mnohočetného myelomu léčeného v monoterapii a kombinované terapii přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok byla provedena populační farmakokinetická analýza, přičemž predikované farmakokinetické expozice jsou shrnuty v tabulce 17.

Tabulka 17: Expozice daratumumabu po podávání subkutánní formy přípravku DARZALEX (1 800 mg) nebo intravenózního daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u pacientů s mnohočetným myelomem

Farmakokinetické parametry	Cykly	Subkutánní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)	Intravenózní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{\min} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka (C_{\min} 1. den 3. cyklu)	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C_{\max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0-7 \text{ dní}}$ (µg/ml•den)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

S údaji od 211 pacientů byla provedena populační farmakokinetická analýza využívající údaje z kombinované léčby subkutánní injekcí přípravku DARZALEX u pacientů s AL amyloidózou. Při doporučené dávce 1 800 mg byly v porovnání s pacienty s mnohočetným myelomem predikované koncentrace daratumumabu lehce vyšší, ale obecně ve shodném rozmezí.

Tabulka 18: Expozice daratumumabu po podání subkutánní formy přípravku DARZALEX (1 800 mg) u pacientů s AL amyloidózou

Farmakokinetické parametry	Cykly	Subkutánní daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{\min} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	138 (86; 195)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka (C_{\min} 1. den 3. cyklu)	662 (315; 1037)
C_{\max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	151 (88; 226)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	729 (390; 1105)
$AUC_{0-7 \text{ dní}}$ (µg/ml•den)	1. cyklus, 1. týdenní dávka	908 (482; 1365)
	2. cyklus, poslední týdenní dávka	4855 (2562; 7522)

Zvláštní populace

Věk a pohlaví

Na základě analýz populační farmakokinetiky u pacientů (33 až 92 let) léčených monoterapií nebo různými kombinovanými terapiemi neměl věk na farmakokinetiku daratumumabu statisticky významný vliv. Na základě věku není pro pacienty žádná individualizace nutná.

Pohlaví mělo statisticky významný vliv na farmakokinetické parametry u pacientů s mnohočetným myelomem, ale nikoli u pacientů s AL amyloidózou. Byla pozorována lehce vyšší expozice u žen než u mužů, nicméně tento rozdíl v expozici se nepovažuje za klinicky významný. Na základě pohlaví není pro pacienty žádná individualizace nutná.

Porucha funkce ledvin

Formální studie subkutánní formy přípravku DARZALEX u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Analýzy populační farmakokinetiky byly provedeny na základě údajů o stávajících renálních funkcích u pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo v rámci různých kombinovaných terapií u pacientů s mnohočetným myelomem nebo AL amyloidózou. Mezi pacienty s poruchou funkce ledvin a pacienty s normální funkcí ledvin nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v expozici daratumumabu.

Porucha funkce jater

Formální studie subkutánní formy přípravku DARZALEX u pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny.

Analýzy populační farmakokinetiky byly provedeny u pacientů s mnohočetným myelomem léčených subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii nebo v různých kombinovaných terapiích u pacientů s mnohočetným myelomem nebo AL amyloidózou. Mezi pacienty s normální funkcí jater a lehkou poruchou funkce jater nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v expozici daratumumabu. Pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater bylo velmi málo, takže nebylo možno pro tyto populace učinit smysluplné závěry.

Rasa

Na základě populačních farmakokinetických analýz u pacientů léčených buď subkutánní formou přípravku DARZALEX v monoterapii, nebo v různých kombinovaných terapiích, byla expozice daratumumabu mezi rasami podobná.

Tělesná hmotnost

Podávání fixní dávky subkutánní formy přípravku DARZALEX 1 800 mg v monoterapii vedlo k dosažení odpovídající expozice u všech podskupin podle tělesné hmotnosti. U pacientů s mnohočetným myelomem byla průměrná hodnota C_{\min} 1. dne 3. cyklu u podskupiny s nižší tělesnou hmotností (≤ 65 kg) o 60 % vyšší a u podskupiny s vyšší tělesnou hmotností (> 85 kg) o 12 % nižší než u podskupiny léčené intravenózním daratumumabem. U některých pacientů s tělesnou hmotností > 120 kg byla pozorována nižší expozice, což může vést k nižší účinnosti. Toto pozorování je však založeno na omezeném počtu pacientů.

U pacientů s AL amyloidózou nebyly mezi tělesnými hmotnostmi pozorovány žádné významné rozdíly v C_{\min} .

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.

Studie na zvířatech hodnotící kancerogenní potenciál daratumumabu nebyly provedeny.

Studie na zvířatech hodnotící potenciální účinky daratumumabu na reprodukci nebo vývoj nebo stanovující potenciální účinky na fertilitu u samců nebo samic nebyly provedeny.

U rekombinantní vorhyaluronidasy alfa nebyly žádné studie kancerogenity, genotoxicity ani fertility provedeny. U opic, kterým se podávalo 22 000 U/kg/týden subkutánně (12násobek lidské dávky) po dobu 39 týdnů, nebyly pozorovány žádné účinky na reprodukční tkáň a funkce a žádná systémová expozice hyaluronidase. Jelikož je hyaluronidasa rekombinantní formou endogenní vorhyaluronidasy alfa, žádná kancerogenita, mutagenese ani účinky na fertilitu se nepředpokládají.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20)
Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Methionin
Polysorbát 20
Sorbitol (E 420)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být použit s jinými materiály s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky.

Během doby použitelnosti lze přípravek v neporušených injekčních lahvičkách uchovávat při pokojové teplotě ($\leq 30\text{ °C}$) po jedno období trvající až 24 hodin. Jakmile se přípravek vyjme z chladničky, nesmí se do chladničky vrátit (viz bod 6.6).

Připravená injekční stříkačka

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla u injekční stříkačky prokázána po dobu 24 hodin při uchování v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) a následně ne více než 12 hodin při teplotě $15\text{ °C} - 25\text{ °C}$ a okolním světle. Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiální kontaminace, se přípravek musí použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$).

Chraňte před mrazem.

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

Podmínky uchování otevřeného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml roztoku v injekční lahvičce ze skla třídy 1 s elastomerní zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem obsahující 1 800 mg daratumumabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je určen pouze k jednorázovému použití a je připraven k použití.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok musí být čirý až opaleskující a bezbarvý až žlutý roztok. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůhledné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je kompatibilní s polypropylenovým nebo polyethylenovým materiálem injekční stříkačky; polypropylenovými, polyethylenovými nebo polyvinylchloridovými (PVC) subkutánními infuzními soupravami a převodními a injekčními jehlami z nerezové oceli.

Neotevřená injekční lahvička

Injekční lahvičku s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok vyjměte z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechejte ji ohřát na pokojovou teplotu (≤ 30 °C). Nепropíchnutou injekční lahvičku lze uchovávat při pokojové teplotě a okolním světle maximálně 24 hodin v původní papírové krabici, aby byla chráněna před světlem. Chraňte před přímým slunečním světlem. Neprotřepávejte.

Připravená injekční stříkačka

Injekční stříkačku určenou k podání přípravku připravujte za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Jakmile se přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok přenesse z injekční lahvičky do injekční stříkačky, uchovávejte jej v chladničce po dobu maximálně 24 hodin a následně až 12 hodin při teplotě 15 °C - 25 °C a okolním světle (viz bod 6.3). Pokud se přípravek uchovává v chladničce, nechejte před podáním roztok dosáhnout okolní teploty.

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/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1101/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. května 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 6. ledna 2022

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
Hillerod, 3400
Dánsko

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
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 pro předkládání 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 (daratumumab) 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.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, kde bude DARZALEX (daratumumab) 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 erythrocyty a může tak maskovat detekci protilátek proti minoritním antigenům v séru pacienta.
- Stanovení pacientovy krevní skupiny AB0 a Rh není ovlivněno.
- Mezi metody mitiguující tuto interferenci patří inkubace erythrocytů s dithiotreitem (DTT), který přerušuje vazbu daratumumabu na erythrocyty 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 erythrocytů podány Kell-negativní jednotky. Alternativně může být zvážena genotypizace.
- V případě nutnosti neodkladné transfuze může být, v souladu se zvyklostmi krevní banky, podána nezkřížená AB0/RhD kompatibilní erythrocytární 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 emergentních 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).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem dalšího vyhodnocení účinnosti subkutánního daratumumabu v kombinaci s cyklofosfamidem, bortezomibem a dexamethasonem při léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovanou systémovou amyloidózou z ukládání lehkých řetězců (AL) má držitel rozhodnutí o registraci předložit konečné výsledky OS ze studie AMY3001.	Q3 2025

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 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: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420) 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 5ml injekční lahvičky + 5 x 20ml injekční lahvičky)

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

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA (100 mg/400 mg) 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: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420) 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**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: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420) 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

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DARZALEX 1 800 mg injekční roztok
daratumumabum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 15ml injekční lahvička obsahuje daratumumabum 1 800 mg (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: vorhyaluronidasa alfa (rHuPH20), histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420), voda pro injekci. Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Pouze k subkutánnímu podání

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/1/16/1101/004

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 1 800 mg injekční roztok
daratumumabum
Subkutánní podání
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

15 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok daratumumabum

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 léčivý přípravek určený k léčbě rakoviny, který 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). Některé závažné alergické reakce a další závažné reakce související s infuzí vedly k úmrtí.

Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterákoli z reakcí souvisejících s infuzí nebo kterýkoli ze souvisejících příznaků uvedených na začátku bodu 4.

Pokud se u Vás vyskytne 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 se u Vás vyskytne silná reakce související s infuzí, může 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 jakékoli příznaky infekce, jako je horečka, nebo jakékoli příznaky sníženého počtu krevních destiček, jako jsou modřiny nebo známky krvácení.

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 (žloutenka typu B), sdělte to svému lékaři. To je 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 dospívajícím do 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 dříve, než Vám bude tento přípravek 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 je 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 sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

Informujte lékaře před zahájením léčby tímto přípravkem, pokud máte vrozenou nesnášenlivost fruktózy.

3. Jak se přípravek DARZALEX podává

Jaké množství přípravku se podává

Vaši dávku a schéma dávkování přípravku DARZALEX určí 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 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 (bronchodilatancia),
- 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 lékař sledovat, zda se u Vás nevyskytly 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 kterýkoli z následujících příznaků reakce související s infuzí. Můžete potřebovat další léky nebo bude nutno infuzi zpomalit nebo zastavit.

Tyto reakce zahrnují následující příznaky:

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- 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). Viz bod 2.
- bolest oka;
- rozmazané vidění.

Pokud se u Vás vyskytne kterákoli 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;
- otok rukou, kotníků nebo nohou;
- pocit slabosti;
- bolest v zádech;

- zimnice;
- plicní infekce (pneumonie);
- zánět průdušek (bronchitida);
- infekce dýchacích cest – jako je nos, vedlejší nosní 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);
- neobvyklé pocity na kůži (jako je brnění nebo mravenčení).

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;
- závažná infekce v celém těle (seps);
- dehydratace (nedostatek tekutin);
- mdloby;
- vysoké hladiny cukru v krvi;
- nízké hladiny vápníku v krvi;
- nízké hladiny protilátek v krvi nazývaných „immunoglobuliny“, které pomáhají bojovat proti infekcím (hypogamaglobulinemie);
- zánět slinivky břišní;
- infekce virem herpetického typu (cytomegalovirová infekce);
- COVID-19.

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 krabici a na štítku injekční lahvičky 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 koncentráту obsahuje daratumumabum 20 mg. Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentráту obsahuje daratumumabum 100 mg. Jedna injekční lahvička s 20 ml koncentráту obsahuje daratumumabum 400 mg.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek DARZALEX obsahuje sorbitol“).

Jak přípravek DARZALEX vypadá a co obsahuje toto balení

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

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 5ml injekční lahvičky + 5 x 20ml injekční lahvičky).

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
janssenhu@its.jnj.com

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

Ελλάδα

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

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

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 (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

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 tělesné 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 neprůhledné částice, má změněnou barvu nebo v něm jsou jiné cizí částice.
- Při dodržení aseptických postupů odeberte z infuzního vaku/nádoby takový objem injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), který odpovídá požadovanému objemu roztoku přípravku DARZALEX.
- Odeberte nezbytné množství roztoku přípravku DARZALEX a nařed'te jej na příslušný objem přidáním do infuzního vaku/nádoby obsahujícího/obsahující injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%). Infuzní vaky/nádoby musí být vyrobeny z polyvinylchloridu (PVC), polypropylenu (PP), polyethylenu (PE) nebo směsi polyolefinů (PP+PE). Nařed'te 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 kvůli výskytu pevných částic a změně 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 - 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 - 8 °C) chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Naředěný roztok podávejte intravenózní infuzí pomocí infuzní soupravy vybavené regulátorem průtoku a in-line, sterilním, nepyrogeenním, 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.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Příbalová informace: informace pro pacienta

DARZALEX 1 800 mg injekční roztok daratumumabum

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 léčivý přípravek, který 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 abnormální krvinky ve Vašem těle a imunitní systém je tak může zničit.

K čemu se přípravek DARZALEX používá

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

Přípravek DARZALEX se rovněž používá u dospělých ve věku 18 let a starších, kteří trpí poruchou krve nazývanou „AL amyloidóza“. Při AL amyloidóze abnormální krvinky vytvářejí nadměrná množství abnormálních bílkovin, které se ukládají v různých orgánech, což vede k jejich nesprávné funkci.

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 subkutánní injekce pomocí malé jehly pod kůži. Před a po každé injekci Vám budou podány léky, které napomáhají snížit riziko vzniku reakcí souvisejících s infuzí (viz část „Léky podávané během léčby přípravkem DARZALEX“ v bodě 3). Výskyt těchto reakcí je nejpravděpodobnější při první injekci, přičemž většina reakcí se objeví ten den, kdy je injekce podána. Pokud jste již jednou reakci související s infuzí měl(a), je její opětovný výskyt méně

pravděpodobný. Nicméně pozdní reakce se mohou objevit i 3 až 4 dny po injekci. Pokud se u Vás vyskytne silná reakce související s infuzí, může lékař rozhodnout, že Vám přípravek DARZALEX nebude podávat.

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). Viz bod 4.

Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne kterákoli z reakcí souvisejících s infuzí nebo kterýkoli ze souvisejících příznaků uvedených na začátku bodu 4. Pokud se u Vás vyskytne reakce související s infuzí, můžete k léčbě příznaků potřebovat další léky nebo může být potřeba injekce přestat podávat. Když tyto reakce vymizí nebo se zlepší, lze injekce znovu zahájit.

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 jakékoli příznaky infekce, jako je horečka, nebo jakékoli příznaky sníženého počtu krevních destiček, jako jsou modřiny nebo známky krvácení.

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 (žloutenka typu B), sdělte to svému lékaři. To je 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 dospívajícím do 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 dříve, než Vám bude tento léčivý přípravek 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 je 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 subkutánní injekční roztok obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 15 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry nebo pokud máte diagnostikovanou vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém pacienti nejsou schopni rozložit fruktózu, informujte svého lékaře, než je Vám podán tento léčivý přípravek.

3. Jak se přípravek DARZALEX podává

Jaké množství přípravku se podává

Dávka přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok je 1 800 mg.

Přípravek DARZALEX může být podáván samostatně nebo společně s jinými léky používanými k léčbě mnohočetného myelomu nebo s dalšími léky používanými k léčbě AL amyloidózy. Přípravek DARZALEX se obvykle podává následovně:

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

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

Jak se přípravek podává

Přípravek DARZALEX Vám podá lékař nebo zdravotní sestra jako injekci pod kůži (subkutánní injekce) přibližně během 3 až 5 minut. Podává se do oblasti břicha, nikoli do jiných částí těla, a ne do těch oblastí břicha, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, ztvrdlá nebo kde jsou jizvy.

Pokud během injekce ucítíte bolest, mohou lékař nebo zdravotní sestra injekci přerušit a podat zbytek injekce do jiného místa na břiše.

Léky podávané během léčby přípravkem DARZALEX

Možná budete potřebovat léky ke snížení možnosti pásového operu.

Před každou injekcí 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 injekci přípravku DARZALEX Vám budou podány léky (jako jsou kortikosteroidy), aby se snížilo 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 (bronchodilatancia),
- 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 lékař sledovat, zda se u Vás nevyskytly 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 do 3 až 4 dnů po injekci objeví kterýkoli z následujících příznaků. Můžete potřebovat další léky nebo bude nutno injekci přerušit nebo zastavit.

Tyto reakce zahrnují následující příznaky:

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

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

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- 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). Viz bod 2.
- bolest oka;
- rozmazané vidění.

Pokud se u Vás vyskytne kterákoli z výše uvedených reakcí souvisejících s infuzí, ihned o tom informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Reakce v místě injekce

Při podání přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok se mohou objevit kožní reakce v místě nebo blízko místa injekce (lokální), včetně reakcí v místě injekce. Tyto reakce jsou časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob). Příznaky v místě injekce mohou zahrnovat zarudnutí kůže, svědění, otok, bolest, modřiny, vyrážku, krvácení.

Další nežádoucí účinky

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

- horečka;

- pocit velké únavy;
- průjem;
- zácpa;
- snížení chuti k jídlu;
- potíže se spánkem;
- bolest hlavy;
- nervové poškození, které může způsobovat brnění, znecitlivění nebo bolest;
- vyrážka;
- svalové křeče;
- bolest kloubů;
- otok rukou, kotníků nebo nohou;
- pocit slabosti;
- bolest v zádech;
- plicní infekce (pneumonie);
- zánět průdušek (bronchitida);
- infekce dýchacích cest – jako je nos, vedlejší nosní 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;
- infekce močových cest;
- závažná infekce v celém těle (sepse);
- dehydratace (nedostatek tekutin);
- vysoké hladiny cukru v krvi;
- nízké hladiny vápníku v krvi;
- nízké hladiny protilátek v krvi nazývaných „immunoglobuliny“, které pomáhají bojovat proti infekcím (hypogamaglobulinemie);
- pocit točení hlavy;
- mdloby;
- bolest svalů na hrudi;
- chřipka;
- zimnice;
- svědění;
- neobvyklé pocity na kůži (jako je brnění nebo mravenčení);
- zánět slinivky břišní;
- vysoký krevní tlak;
- COVID-19.

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

- zánět jater (hepatitida);
- infekce typem herpetického viru (cytomegalovirová infekce).

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 subkutánní injekční roztok 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 a štítku injekční lahvičky 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. Lékař zlikviduje všechny léky, které se již nepoužívají. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek DARZALEX obsahuje

- Léčivou látkou je daratumumabum. Jeden mililitr roztoku obsahuje daratumumabum 120 mg. Jedna injekční lahvička s 15 ml injekčního roztoku obsahuje daratumumabum 1 800 mg.
- Pomocnými látkami jsou vorhialuronidasa alfa (rHuPH20), histidin, monohydrát histidinhydrochloridu, methionin, polysorbát 20, sorbitol (E 420) a voda pro injekci (viz bod 2 „Přípravek DARZALEX obsahuje sodík a sorbitol“).

Jak přípravek DARZALEX vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je bezbarvá až žlutá tekutina.

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

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
Nizozemsko

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

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

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

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

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

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

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:

Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok musí podávat zdravotnický pracovník.

Aby se předešlo chybám v medikaci, je důležité zkontrolovat štítky na injekčních lahvičkách, aby se zajistilo, že se pacientovi podává vhodná předepsaná léková forma (intravenózní nebo subkutánní) a dávka. Přípravek DARZALEX injekční roztok se má podávat pouze subkutánní injekcí za použití specifikované dávky. Subkutánní forma přípravku DARZALEX není určena k intravenóznímu podání.

DARZALEX subkutánní injekční roztok je určen pouze k jednorázovému použití a je připraven k použití.

- Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok je kompatibilní s polypropylenovým nebo polyethylenovým materiálem injekční stříkačky; polypropylenovými, polyethylenovými nebo polyvinylchloridovými (PVC) subkutánními infuzními soupravami a převodními a injekčními jehlami z nerezové oceli.
- Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok má být čirý až opaleskující a bezbarvý až žlutý roztok. Nepoužívejte jej, pokud jsou přítomny neprůhledné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice.
- Injekční lahvičku s přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok vyjměte z chladničky (2 °C - 8 °C) a nechejte ji ohřát na pokojovou teplotu (15 °C - 30 °C). Nepropíchnutou injekční lahvičku lze při pokojové teplotě a okolním světle uchovávat maximálně 24 hodin v původní papírové krabičce, aby byla chráněna před světlem. Chraňte před přímým slunečním světlem. Neprotřepávejte.
- Injekční stříkačku určenou k podání přípravku připravujte za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.
- K zamezení ucpání jehly nasazujte hypodermickou injekční jehlu nebo subkutánní infuzní set na injekční stříkačku bezprostředně před injekcí.

Uchovávání připravené injekční stříkačky

- Pokud se injekční stříkačka obsahující přípravek DARZALEX nepoužije ihned, roztok přípravku DARZALEX uchovávejte v chladničce po dobu maximálně 24 hodin a následně až 12 hodin při teplotě 15 °C - 25 °C a okolním světle. Pokud se přípravek uchovává v chladničce, nechejte před podáním roztok dosáhnout okolní teploty.

Podání

- Po dobu přibližně 3 až 5 minut injikujte 15 ml přípravku DARZALEX subkutánní injekční roztok do podkožní tkáně břicha přibližně 7,5 cm napravo nebo nalevo od pupku. Přípravek

DARZALEX subkutánní injekční roztok neinjikujte do jiných částí těla, protože k dispozici nejsou žádné údaje.

- Místa injekcí se mají při následujících podáních měnit.
- Přípravek DARZALEX subkutánní injekční roztok se nikdy nemá injikovat do míst, kde je kůže zarudlá, s modřinami, citlivá, ztvrdlá, ani do zjizvených míst.
- Pokud pacient cítí bolest, udělejte přestávku nebo snižte rychlost podávání. Pokud se při zpomalení injekce bolest nezmírní, lze k podání zbytku dávky vybrat jiné injekční místo na druhé straně břicha.
- Během léčby přípravkem DARZALEX subkutánní injekční roztok nepodávejte jiné léčivé přípravky k subkutánnímu podání do stejného místa jako přípravek DARZALEX.
- Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.