

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu na ml).

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 400 mg daratumumabu (20 mg daratumumabu na ml).

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG1κ proti antigénu CD38, ktorá sa tvorí v bunkovej línii cicavcov (Chinese Hamster Ovary) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 5 ml injekčná liekovka koncentráту na infúzny roztok obsahuje 273,3 mg sorbitolu (E420).

Jedna 20 ml injekčná liekovka koncentráту na infúzny roztok obsahuje 1 093 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je bezfarebný až žltý, s pH 5,5 a osmolalitou 310 až 370 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DARZALEX je indikovaný:

- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
- v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
- v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, u ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor, a ktorí pri poslednej liečbe preukázali progresiu ochorenia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

DARZALEX má podávať zdravotnícky pracovník v zariadení, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie.

Pred a po infúzii sa majú podať lieky, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou daratumumabu. Pozri nižšie „Odporúčané súbežné podávanie liekov“, „Liečba reakcií súvisiacich s infúziou“ a časť 4.4.

Dávkovanie

Dávkovacia schéma v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (dávkovací režim 4-týždňového cyklu) a v monoterapii

Odporúčaná dávka DARZALEXU je 16 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (Rd) (dávkovací režim 4-týždňového cyklu) a v monoterapii	
Týždne	Rozvrh
1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
9. až 24. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 8 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 25. týždni.

Dexametazón sa má podávať v dávke 40 mg/týždeň (alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov).

Dávku a dávkovaciú schému liekov podávaných s DARZALEXOM, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (dávkovací režim 6-týždňového cyklu)

Odporúčaná dávka DARZALEXU je 16 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná vo forme intravenózne infúzie podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom ([VMP], dávkovací režim 6-týždňového cyklu)	
Týždne	Rozvrh
1. až 6. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 6 dávok)
7. až 54. týždeň ^a	každé tri týždne (celkovo 16 dávok)
Od 55. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 3 týždne sa podáva v 7. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 55. týždni.

Bortezomib sa podáva dvakrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v prvom 6-týždňovom cykle a následne **jedenkrát** týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v ďalších ôsmich 6-týždňových cykloch. Informácie o dávke VMP a dávkovacej schéme pri podávaní s DARZALEXOM, pozri časť 5.1.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (dávkovacie režimy 4-týždňového cyklu) pre liečbu novodiagnostikovaných pacientov, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT, z angl. autologous stem cell transplant)

Odporúčaná dávka DARZALEXU je 16 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná vo forme intravenózne infúzie podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom ([VTd], dávkovací režim 4-týždňového cyklu)		
Liečebná fáza	Týždne	Rozvrh
Indukcia	1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
	9. až 16. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)
Zastaviť pre vysokodávkovú chemoterapiu a ASCT		
Konsolidácia	1. až 8. týždeň ^b	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 1. týždni po opätovnom začatí liečby po ASCT.

Dexametazón sa má podávať v dávke 40 mg v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň 1. a 2. cyklu a v dávke 40 mg v 1. – 2. deň a 20 mg v nasledujúcich dávkovacích dňoch (8., 9., 15., 16. deň) 3. – 4. cyklu. Dexametazón 20 mg sa má podávať v 1., 2., 8., 9., 15., 16. deň 5. a 6. cyklu.

Dávku a dávkovaciú schému liekov podávaných s DARZALEXOM, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (3-týždňový cyklus)

Odporúčaná dávka je DARZALEX 16 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (Vd) (dávkovací režim 3-týždňového cyklu)	
Týždne	Rozvrh
1. až 9. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 9 dávok)
10. až 24. týždeň ^a	každé tri týždne (celkovo 5 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé tri týždne sa podáva v 10. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé štyri týždne sa podáva v 25. týždni.

Dexametazón sa má podávať v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň v prvých 8 liečebných cykloch s bortezomibom alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov, podváhou (BMI < 18,5), nedostatočne kontrolovaným diabetom alebo predchádzajúcou intoleranciou na liečbu steroidmi.

Dávku a dávkovaciú schému liekov podávaných s DARZALEXOM, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Infúzne rýchlosti

Po zriedení sa má infúzia DARZALEXU podať intravenózne počiatočnou infúznou rýchlosťou uvedenou v tabuľke 5 nižšie. Postupné zvýšenie infúznej rýchlosti sa má zväčšiť len pri neprítomnosti reakcií na infúziu.

Na uľahčenie podávania môže byť prvá predpísaná dávka 16 mg/kg na 1. týždeň rozdelená do dvoch po sebe idúcich dní, t. j. 8 mg/kg v 1. deň a 8 mg/kg v 2. deň, pozri tabuľku 5 nižšie.

Tabuľka 5: Infúzne rýchlosti pre podanie DARZALEXU (16 mg/kg)				
	Objem roztoku	Počiatočná rýchlosť (prvá hodina)	Zvýšenie infúznej rýchlosti^a	Maximálna rýchlosť
Infúzia v 1. týždni				
<i>Možnosť 1 (infúzia v jednej dávke)</i>				
1. týždeň 1. deň (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
<i>Možnosť 2 (rozdeliť dávku infúzie)</i>				
1. týždeň 1. deň (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
1. týždeň 2. deň (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
Infúzia v 2. týždni (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
Následné infúzie (od 3. týždňa, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina

-
- ^a Postupné zvýšenie infúznej rýchlosti sa má zväžiť len pri neprítomnosti reakcií na infúziu.
- ^b 500 ml objem roztoku na dávku 16 mg/kg sa má použiť, len ak neboli prítomné žiadne reakcie súvisiace s infúziou v predchádzajúcom týždni. V opačnom prípade použite objem roztoku 1 000 ml.
- ^c Upravená úvodná rýchlosť (100 ml/hod) pre následné infúzie (t. j. od 3. týždňa) sa má použiť, len ak neboli prítomné žiadne reakcie súvisiace s infúziou počas predchádzajúcej infúzie. V opačnom prípade pokračujte v používaní pokynov uvedených v tabuľke pre rýchlosť infúzie v 2. týždni.

Liečba reakcií súvisiacich s infúziou

Pred liečbou DARZALEXOM je potrebné podať lieky, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou.

V prípade reakcií súvisiacich s infúziou akéhokoľvek stupňa/závažnosti ihneď prerušte infúziu DARZALEXU a liečte príznaky.

Liečba reakcií súvisiacich s infúziou môže ďalej vyžadovať zníženie infúznej rýchlosti alebo prerušenie liečby DARZALEXOM, ako je opísané nižšie (pozri časť 4.4).

- 1.-2. stupeň (mierne až stredne závažné): Len čo odznejú príznaky reakcie, infúziu obnovte pri maximálne polovičnej rýchlosti, pri ktorej sa vyskytla reakcia súvisiaca s infúziou. Ak sa u pacienta neobjavia žiadne ďalšie príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, možno obnoviť zvyšovanie rýchlosti infúzie v klinicky adekvátnych prírastkoch a intervaloch až do maximálnej rýchlosti 200 ml/hodinu (tabuľka 5).
- 3. stupeň (závažné): Len čo odznejú príznaky reakcie, má sa zväžiť obnovenie infúzie pri maximálne polovičnej rýchlosti, pri ktorej sa vyskytla reakcia. Ak sa u pacienta neobjavia žiadne ďalšie príznaky, možno obnoviť zvyšovanie rýchlosti infúzie v príslušných prírastkoch a intervaloch (tabuľka 5). Pri opakovanom výskyte príznakov 3. stupňa opakujte vyššie uvedený postup. DARZALEX vysaďte natrvalo po treťom výskyte reakcií súvisiacich s infúziou 3. alebo vyššieho stupňa.
- 4. stupeň (život ohrozujúci): Natrvalo ukončíte liečbu DARZALEXOM.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá plánovaná dávka DARZALEXU, dávka sa má podať čím skôr a dávkovacia schéma sa má následne upraviť tak, aby bol dodržaný interval liečby.

Úpravy dávky

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky DARZALEXU. Môže sa vyžadovať oddialenie dávky, aby sa umožnilo obnovenie počtu krviniek v prípade hematologickej toxicity (pozri časť 4.4). Informácie ohľadom liekov podávaných v kombinácii s DARZALEXOM, pozri príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Odporúčané súbežné podávanie liekov

Podávanie liekov pred infúziou

Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, pred infúziou sa majú všetkým pacientom podávať lieky 1 – 3 hodiny pred každou infúziou DARZALEXU nasledovne:

- Kortikosteroid (dlhodobý alebo strednodobý pôsobiaci)
 - Monoterapia:
Metylprednizolón 100 mg alebo ekvivalent, podávaný intravenózne. Po druhej infúzii môže byť dávka kortikosteroidu znížená (perorálny alebo intravenózný metylprednizolón 60 mg).
 - Kombinovaná liečba:
Dexametazón 20 mg (alebo ekvivalent), podávaný pred každou infúziou DARZALEXU. Ak je dexametazón kortikosteroidom špecifickým pre základný režim, liečebná dávka dexametazónu bude namiesto toho slúžiť ako premedikácia v dňoch infúzie DARZALEXU (pozri časť 5.1).
Dexametazón sa podáva intravenózne pred prvou infúziou DARZALEXU a perorálne podanie sa môže zväžiť pred ďalšími infúziami. Ďalšie kortikosteroidy (napr. prednizón)

špecifické pre základný režim sa nemajú užívať v dňoch infúzie DARZALEXU, ak pacienti dostali dexametazón ako premedikáciu.

- Antipyretiká (perorálny paracetamol 650 až 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorálny alebo intravenózne difenhydramín 25 až 50 mg alebo ekvivalent).

Podávanie liekov po infúzii

Lieky po infúzii sa majú podať na zníženie rizika oneskorených reakcií súvisiacich s infúziou nasledovne:

- Monoterapia:
Perorálny kortikosteroid sa má podať (20 mg metylprednizolónu alebo ekvivalentná dávka strednodobo alebo dlhodobo pôsobiaceho kortikosteroidu v súlade s miestnymi štandardmi) počas každého z dvoch dní po všetkých infúziách (počnúc dňom po infúzii).
- Kombinovaná liečba:
Zvážte podávanie nízkej dávky perorálneho metylprednizolónu (≤ 20 mg) alebo ekvivalentu deň po infúzii DARZALEXU. Ak sa však kortikosteroid (napr. dexametazón, prednizón) špecifický pre základný režim podáva deň po infúzii DARZALEXU, ďalšie lieky po infúzii nemusia byť potrebné (pozri časť 5.1).

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze sa má navyše zvážiť použitie liekov po infúzii vrátane krátko a dlhodobo pôsobiacich bronchodilatancií a inhalačných kortikosteroidov. Po prvých štyroch infúziách, ak pacient nezaznamená žiadnu vážnejšiu reakciu súvisiacu s infúziou, sa podľa uváženia lekára podávanie týchto inhalačných liekov po infúzii môže ukončiť.

Profylaxia pred reaktiváciou vírusu herpesu zoster

Na prevenciu reaktívacie vírusu herpes zoster sa má zvážiť antivírusová profylaxia.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe analýz populačnej farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Na základe analýz populačnej farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DARZALEXU u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

DARZALEX je na intravenózne použitie. Podáva sa ako intravenózna infúzia po zriedení s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekčné podanie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

DARZALEX môže spôsobiť vážne reakcie súvisiace s infúziou, vrátane anafylaktických reakcií (pozri časť 4.8). Tieto reakcie môžu byť život ohrozujúce a boli hlásené fatálne následky.

U všetkých pacientov sa majú sledovať reakcie súvisiace s infúziou počas jej podávania. Pacientov, u ktorých sa vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou akéhokoľvek stupňa, sledujte naďalej po infúzii, kým príznaky nezmiznú.

V klinických štúdiách boli reakcie súvisiace s infúziou hlásené u približne polovice všetkých pacientov liečených DARZALEXOM.

Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou sa vyskytla pri prvej infúzii a bola 1. – 2. stupňa (pozri časť 4.8). Štyri percentá všetkých pacientov malo reakciu súvisiacu s infúziou pri viac ako jednej infúzii. Vyskytli sa závažné reakcie, vrátane bronchospazmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenzie, laryngeálneho opuchu, pľúcneho opuchu a očných nežiaducich reakcií (vrátane choroidálnej efúzie, akútnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom). Príznaky zahŕňali hlavne upchatý nos, kašeľ, podráždenie hrdla, triašku, vracanie a nauzeu. Menej časté príznaky boli dychčanie, alergická rinitída, pyrexia, nepohodlie na hrudi, pruritus, hypotenzia a rozmazané videnie (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť liečení antihistaminikami, antipyretikami a kortikosteroidmi, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou pred liečbou DARZALEXOM. Infúzia DARZALEXU sa má prerušiť v prípade reakcií súvisiacich s infúziou akejkolvek závažnosti a podľa potreby sa majú zaviesť lekárske opatrenia/podporná liečba. U pacientov s reakciami súvisiacimi s infúziou 1., 2. alebo 3. stupňa sa má infúzna rýchlosť znížiť, ak sa infúzia obnoví. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo život ohrozujúca (4. stupeň) reakcia na infúziu, má sa ihneď začať vhodná núdzová resuscitácia. Liečba DARZALEXOM sa má ihneď a natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.3).

Na zníženie rizika oneskorených reakcií súvisiacich s infúziou sa majú podať perorálne kortikosteroidy všetkým pacientom po infúziách DARZALEXU. U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze sa má navyše zvážiť použitie liekov po infúzii (napr. inhalačné kortikosteroidy, krátko a dlhodobo pôsobiace bronchodilatanciá), na liečbu respiračných komplikácií, ak sa objavia. Ak sa objavia očné príznaky, prerušte infúziu DARZALEXU a pred opätovnou liečbou DARZALEXOM vyžiadajte okamžité oftalmologické vyšetrenie (pozri časť 4.2).

Neutropénia/trombocytopénia

DARZALEX môže zvýšiť neutropéniu a trombocytopéniu indukovanú základnou liečbou (pozri časť 4.8).

Počas liečby sa má pravidelne monitorovať počet krviniek podľa informácie o predpisovaní lieku v základnom režime. U pacientov s neutropéniou sa majú monitorovať prejavy infekcie. Môže sa vyžadovať oddialenie podávania DARZALEXU, aby sa umožnilo obnovenie počtu krviniek. Neodporúča sa zníženie dávky DARZALEXU. Zvážte podpornú liečbu transfúziami alebo rastovými faktormi.

Interferencia s nepriamym antiglobulínovým testom (nepriamy Coombsov test)

Daratumumab sa viaže na CD38, ktorý sa v nízkych hladinách nachádza na červených krvinkách a môže viesť k pozitívnemu nepriamemu Coombsovmu testu. Daratumumabom sprostredkovaný pozitívny nepriamy Coombsov test môže pretrvávajúť po dobu až 6 mesiacov po poslednej infúzii

daratumumabu. Je potrebné vedieť, že daratumumab naviazaný na červené krvinky môže maskovať detekciu protilátok proti menším antigénom v sére pacienta. Stanovenie pacientovej krvnej skupiny AB0 a Rh nie je ovplyvnené.

Pred začatím liečby daratumumabom sa má urobiť typizácia a skrining pacienta. Pred začatím liečby daratumumabom možno podľa miestnej praxe zvážiť fenotypizáciu. Genotypizácia červených krviniek nie je ovplyvnená daratumumabom a môže sa uskutočniť kedykoľvek.

V prípade plánovanej transfúzie krvi sa má transfúzne centrum upovedomiť o tejto interferencii s nepriamym antiglobulínovým testom (pozri časť 4.5). Ak je potrebná urgentná transfúzia, môže sa podať „non-cross-matched“, AB0/RhD kompatibilná krv podľa praxe miestnej krvnej banky.

Interferencia so stanovením kompletnej odpovede

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG kappa, ktorú možno detegovať elektroforézou (SPE) aj imunoafixáciou (IFE) bielkovín séra používanými pri klinickom monitorovaní endogénneho M-proteínu (pozri časť 4.5). Táto interferencia môže ovplyvniť stanovenie kompletnej odpovede a progresie ochorenia u niektorých pacientov s proteínom myelómu IgG kappa.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)

U pacientov liečených DARZALEXOM bola hlásená reaktivácia vírusu hepatitídy B, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami. Pred začatím liečby DARZALEXOM sa má u všetkých pacientov urobiť vyšetrenie na HBV.

U pacientov s výsledkom pozitívnej sérológie na HBV sledujte klinické a laboratórne prejavy reaktivácie HBV počas liečby DARZALEXOM a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení. Pacientov liečte podľa aktuálnych klinických odporúčaní. Ak je to klinicky indikované, poraďte sa s odborníkom na ochorenie hepatitídy.

U pacientov, u ktorých nastane reaktivácia HBV počas liečby DARZALEXOM, liečbu DARZALEXOM prerušte a začnite s vhodnou liečbou. Pokračovanie v liečbe DARZALEXOM u pacientov, u ktorých je reaktivácia HBV dostatočne pod kontrolou, sa má konzultovať s lekármi so skúsenosťami s liečbou HBV.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, *hereditary fructose intolerance*) nesmú užiť tento liek, ak to nie je striktne nevyhnutné.

Musí sa vykonať detailná anamnéza každého pacienta s ohľadom na príznaky HFI pred podaním tohto lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vzhľadom na to, že IgG1κ je monoklonálna protilátka, nie je pravdepodobné, že renálne vylučovanie a metabolizmus intaktného daratumumabu sprostredkovaný hepatálnymi enzýmami budú predstavovať hlavné cesty eliminácie. V podstate sa neočakáva, že obmeny enzýmov metabolizujúcich liek ovplyvnia elimináciu daratumumabu. Vďaka vysokej afinite na špecifický epitop na CD38 sa neočakáva, že daratumumab ovplyvní enzýmy metabolizujúce liečivá.

Klinické farmakokinetické hodnotenia daratumumabu v kombinácii s lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom a dexametazónom nepreukázali žiadne klinicky významné liekové interakcie medzi daratumumabom a týmito liekmi s malou molekulou.

Interferencia s nepriamym antiglobulínovým testom (nepriamy Coombsov test)

Daratumumab sa viaže na CD38 na červených krvinkách a interferuje s testovaním kompatibility, vrátane skríningu protilátok a krížovej skúšky (pozri časť 4.4). Metódy zmiernenia interferencie daratumumabu zahŕňajú pridanie ditiotreitolu (DTT) k reagensu červených krviniek, aby sa znemožnila väzba daratumumabu, alebo iné lokálne validované metódy. Vzhľadom na to, že systém krvnej skupiny Kell je tiež citlivý na ošetrovanie pomocou DTT, po vylúčení alebo identifikácii alogénnych protilátok pomocou DTT by sa mala podať Kell-negatívna jednotka. Možno tiež zvážiť fenotypizáciu alebo genotypizáciu (pozri časť 4.4).

Interferencia s elektroforézou a imunofixáciou bielkovín séra

Daratumumab môže byť detegovaný elektroforézou (SPE) a imunofixáciou (IFE) bielkovín séra, skúškami používanými na monitorovanie monoklonálnych imunoglobulínov (M proteín) ochorenia. Môže to viesť k falošne pozitívnym výsledkom skúšky SPE a IFE u pacientov s proteínom myelómu IgG kappa, čím sa ovplyvní počiatočné hodnotenie kompletnej odpovede podľa kritérií International Myeloma Working Group (IMWG). U pacientov s pretrvávajúcou veľmi dobrou čiastočnou odpoveďou, kde je podozrenie na interferenciu s daratumumabom, zvážte použitie validovanej IFE skúšky špecifickej pre daratumumab na rozlíšenie daratumumabu od akéhokoľvek zostávajúceho endogénneho M proteínu v sére pacienta, aby sa uľahčilo stanovenie kompletnej odpovede.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia

Ženy v plodnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby daratumumabom a 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití daratumumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). DARZALEX sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa daratumumab vylučuje do mlieka ľudí.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu DARZALEXOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by stanovili možné účinky daratumumabu na fertilitu u mužov alebo žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

DARZALEX nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich daratumumab však bola hlásená únava, čo sa má vziať do úvahy pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (≥ 20 % pacientov) boli reakcie súvisiace s infúziou, únava, nauzea, hnačka, zápcha, pyrexia, dyspnoe, kašeľ, neutropénia, trombocytopenia, anémia, periférny edém, asténia, periférna neuropatia, infekcia horných dýchacích ciest, muskuloskeletálna bolesť a COVID-19. Závažné nežiaduce reakcie boli sepsa, pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, pľúcny edém, chrípka, pyrexia, dehydratácia, diareja a atriálna fibrilácia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 6 sumarizuje nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich DARZALEX. Údaje reflektujú expozíciu DARZALEXU (16 mg/kg) u 2 066 pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane 1 910 pacientov, ktorí dostávali DARZALEX v kombinácii so základnými režimami, a 156 pacientov, ktorí dostávali DARZALEX ako monoterapiu. Zahrnuté sú tiež postmarketingové nežiaduce reakcie.

V štúdií MMY3006 bol počet CD34+ buniek numericky nižší v skupine D-VTd v porovnaní so skupinou VTd (medián: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$) a medzi tými, ktorí dokončili mobilizáciu, viac pacientov v skupine D-VTd dostalo plerixafor v porovnaní s pacientmi v skupine VTd (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Miera uchytenia štepu a hematopoetickej rekonštitúcie bola medzi transplantovanými pacientmi v skupinách D-VTd a VTd podobná (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; merané regeneráciou neutrofilov $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, leukocytov $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ a doštičiek $> 50 \times 10^9/\text{l}$ bez transfúzie).

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených DARZALEXOM 16 mg/kg				
Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia	Incidenca (%)	
			Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Infekcie a nákazy	Infekcie horných dýchacích ciest ^a	Veľmi časté	46	4
	COVID-19 ^{a,d}		23	6
	Pneumónia ^a		19	11
	Bronchitída ^a		17	2
	Infekcia močových ciest	Časté	8	1
	Sepsa ^a		4	4
	Cytomegalovírusová infekcia ^a		1	< 1*
	Reaktivácia vírusu hepatitídy B ^b	Menej časté	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia ^a	Veľmi časté	44	39
	Trombocytopenia ^a		31	19
	Anémia ^a		27	12
	Lymfopenia ^a		14	11
	Leukopénia ^a		12	6
Poruchy imunitného systému	Hypogamaglobulinémia ^a	Časté	3	< 1*
	Anafylaktická reakcia ^b	Zriedkavé	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla	Veľmi časté	12	1
	Hypokaliémia ^a		10	3

	Hyperglykémia	Časté	7	3
	Hypokalcémia		6	1
	Dehydratácia		3	1*
Psychické poruchy	Nespavosť	Veľmi časté	16	1*
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia ^a	Veľmi časté	35	4
	Bolesť hlavy		12	< 1*
	Parestézia		11	< 1
	Závrat		10	< 1*
	Synkopa	Časté	2	2*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia	Časté	4	1
Poruchy ciev	Hypertenzia ^a	Veľmi časté	10	5
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ ^a	Veľmi časté	25	< 1*
	Dyspnoe ^a		21	3
	Plúcny edém ^a	Časté	1	< 1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zápcha	Veľmi časté	33	1
	Hnačka		32	4
	Nevoľnosť		26	2*
	Vracanie		16	1*
	Bolesť brucha ^a		14	1
	Pankreatitída ^a	Časté	1	1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Veľmi časté	13	1*
	Pruritus	Časté	7	< 1*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť ^{a,c}	Veľmi časté	37	4
	Artralgia		14	1
	Svalové kŕče		14	< 1*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém ^a	Veľmi časté	27	1
	Únava		26	4
	Pyrexia		23	2
	Asténia		21	2
	Zimnica	Časté	9	< 1*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ^c	Veľmi časté	40	4

* Žiadna reakcia 4. stupňa.

^a Označuje zoskupenie termínov.

^b Postmarketingová nežiaduca reakcia.

^c Reakcia súvisiaca s infúziou zahŕňa termíny určené skúšajúcimi za súvisiace s infúziou, pozri nižšie.

^d Incidencia je založená na podskupine pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku v štúdiu 1. februára 2020 (začiatok pandémie COVID-19) alebo po tomto dátume, zo štúdií MMY3003, MMY3006, MMY3008 a MMY3013, a všetkých pacientov liečených daratumumabom zo štúdií MMY3014, MMY3019 a SMM3001 (N = 1 177).

^e Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa bolesť chrbta, bolesť boku, bolesť slabín, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu stuhnutosť, myalgiu, bolesť krku, nekardiálnu bolesť na hrudníku a bolesť končatín.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách (monoterapia a kombinované liečby; N = 2 066) bola incidencia ktoréhokoľvek stupňa reakcií súvisiacich s infúziou 37 % s prvou (16 mg/kg, 1. týždeň) infúziou DARZALEXU, 2 % s infúziou v 2. týždni a kumulatívne 6 % s nasledujúcimi infúziami. Menej ako 1 % pacientov malo reakciu súvisiacu s infúziou 3./4. stupňa s infúziou v 2. týždni alebo nasledujúcimi infúziami.

Medián času do nástupu reakcie bol 1,5 hodiny (rozpätie: 0 až 72,8 hodín). Výskyt modifikácií bol v dôsledku reakcií 36 %. Medián trvania infúzie 16 mg/kg bol pre 1. týždeň 7 hodín, pre 2. týždeň 4 hodiny a pre následné infúzie 3 hodiny.

Závažné reakcie súvisiace s infúziou zahŕňali bronchospazmus, dyspnoe, laryngeálny edém, pľúcny edém, očné nežiaduce reakcie (vrátane choroidálnej efúzie, akútnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom), hypoxiu a hypertenziu. Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou zahŕňali upchatie nosa, kašeľ, triašku, podráždenie hrdla, rozmazané videnie, vracanie a nauzeu (pozri časť 4.4).

Keď bolo dávkovanie DARZALEXU prerušené v súvislosti s ASCT (štúdia MMY3006) s mediánom 3,75 (rozsah: 2,4; 6,9) mesiaca, po opätovnom začatí liečby DARZALEXOM bol výskyt reakcií súvisiacich s infúziou 11 % pri prvej infúzii po ASCT. Rýchlosť infúzie/objem roztoku použité pri opätovnom začatí podávania infúzie boli rovnaké, aké sa použili pri poslednej infúzii DARZALEXU pred prerušením z dôvodu ASCT. Reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sa vyskytli pri opätovnom začatí podávania DARZALEXU po ASCT, boli z hľadiska príznakov a závažnosti (3./4. stupeň: < 1 %) konzistentné s tými, ktoré boli hlásené v predchádzajúcich štúdiách pri infúziách v 2. týždni alebo pri nasledujúcich infúziách.

V štúdiu MMY1001 sa pacientom, ktorí dostávali kombinovanú liečbu daratumumabom (n = 97), podávala prvá dávka daratumumabu 16 mg/kg v 1. týždni rozdelená na dva dni, t. j. 8 mg/kg v 1. deň a 8 mg/kg v 2. deň. Incidencia ktoréhokoľvek stupňa reakcií súvisiacich s infúziou bola 42 %, pričom 36 % pacientov malo reakcie súvisiace s infúziou v 1. deň 1. týždňa, 4 % v 2. deň 1. týždňa a 8 % s nasledujúcimi infúziami. Medián času do vzniku reakcie bol 1,8 hodiny (rozsah: 0,1 až 5,4 hodín). Incidencia prerušení infúzie z dôvodu reakcií bola 30 %. Medián trvania infúzie bol 4,2 hodiny v 1. deň 1. týždňa, 4,2 hodiny v 2. deň 1. týždňa a 3,4 hodiny pre nasledujúce infúzie.

Infekcie

U pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s DARZALEXOM boli hlásené infekcie 3. alebo 4. stupňa nasledovne:

Štúdie s pacientmi s relabujúcim/refraktérnym ochorením: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Štúdie s pacientmi s novodiagnostikovaným ochorením: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumónia bola najčastejšie hlásenou závažnou (3. alebo 4. stupeň) infekciou naprieč štúdiami.

V aktívne kontrolovaných štúdiách ukončilo liečbu z dôvodu infekcií 1 – 4 % pacientov. Fatálne infekcie boli predovšetkým v dôsledku pneumónie a sepsy.

U pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s DARZALEXOM boli hlásené fatálne infekcie 5. stupňa nasledovne:

Štúdie s pacientmi s relabujúcim/refraktérnym ochorením: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Štúdie s pacientmi s novodiagnostikovaným ochorením: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Vysvetlivky: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; Pd = pomalidomid-dexametazón; VMP = bortezomib-melfalan-prednizón; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazón.

Hemolýza

Existuje teoretické riziko hemolýzy. V klinických štúdiách a postmarketingových údajoch o bezpečnosti sa bude tento bezpečnostný signál neustále sledovať.

Iné osobitné populácie

V štúdiu fázy III MMY3007, ktorá porovnávala liečbu D-VMP s liečbou VMP u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu autológnych kmeňových buniek, bezpečnostná analýza podskupiny pacientov s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) bola v súlade s celkovou populáciou (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Z 2 459 pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku DARZALEXU bolo 38 % vo veku 65 až 75 rokov a 15 % vo veku 75 rokov a viac. Na základe veku neboli pozorované celkovo žiadne rozdiely v účinnosti. U starších pacientov bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií v porovnaní

s mladšími pacientmi. U pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (n = 1 213) sa najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ako pneumónia a sepsa vyskytli častejšie u starších pacientov (≥ 65 rokov). U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (n = 710) bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou pneumónia, ktorá sa vyskytla častejšie u starších pacientov (≥ 75 rokov).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Z klinických štúdií nie sú s predávkovaním žiadne skúsenosti. V klinickej štúdii boli intravenózne podávané dávky až do 24 mg/kg.

Liečba

Proti predávkovaniu daratumumabom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a ihneď sa musí zaviesť náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FC01.

Mechanizmus účinku

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 κ , ktorá sa viaže na proteín CD38, ktorý sa exprimuje vo vysokej miere na povrchu nádorových buniek mnohopočetného myelómu, ako aj na iných typoch buniek a tkanív v rôznych mierach. Proteín CD38 má mnohopočetné funkcie, ako napríklad receptorom sprostredkovaná adhézia, prenos signálu a enzýmová aktivita.

Preukázalo sa, že daratumumab silno inhibuje *in vivo* rast nádorových buniek exprimujúcich CD38. Na základe štúdií *in vitro* môže daratumumab využívať mnohopočetné efektorové funkcie, čo vedie k imunitne sprostredkovanej smrti nádorových buniek. Tieto štúdie naznačujú, že daratumumab môže indukovať lýzu nádorových buniek u malignít exprimujúcich CD38 prostredníctvom na komplemente závislej cytotoxicity, na protilátkach závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicite a na protilátkach závislej bunkovej fagocytóze. Podskupina myeloidných supresorových buniek (CD38 + MDSC), regulačných T buniek (CD38 + T_{regs}) a B buniek (CD38 + B_{regs}) je znížená lýzou buniek sprostredkovanou daratumumabom. Je známe, že v závislosti od štádia vývoja a úrovne aktivácie exprimujú CD38 aj T bunky (CD3+, CD4+ a CD8+). Pri liečbe daratumumabom boli v periférnej krvi a kostnej dreni pozorované významné nárasty absolútnych počtov T buniek CD4+ a CD8+ a percentuálny podiel lymfocytov. Sekvenovanie DNA receptora T buniek navyše potvrdilo, že klonalita T buniek bola pri liečbe daratumumabom zvýšená, čo poukazuje na imunomodulačné účinky, ktoré môžu prispieť ku klinickej odpovedi.

Daratumumab *in vitro* indukoval apoptózu po zosieťovaní („cross-linking“) sprostredkovanom Fc fragmentom. Daratumumab navyše moduloval enzýmovú aktivitu CD38 inhibovaním cyklázovej

enzýmovej aktivity a stimulovaním hydrolázovej aktivity. Klinický význam týchto *in vitro* účinkov a dôsledky pre rast nádoru nie sú dobre známe.

Farmakodynamické účinky

Počty prirodzených zabijakov (NK, z angl. natural killer) a T buniek

Je známe, že bunky NK exprimujú vysoké hladiny CD38 a sú citlivé na lýzu buniek sprostredkovanú daratumumabom. Pri liečbe daratumumabom sa pozorovalo zníženie absolútneho počtu a percenta všetkých NK buniek (CD16+CD56+) a aktivovaných (CD16+CD56^{dim}) NK buniek v periférnej krvi a kostnej dreni. Východiskové hladiny NK buniek však nepreukázali súvislosť s klinickou odpoveďou.

Imunogenita

Spomedzi pacientov liečených intravenóznym daratumumabom v klinických štúdiách sa u menej ako 1 % pacientov vyvinuli protilátky proti daratumumabu, ktoré sa objavili pri liečbe.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm

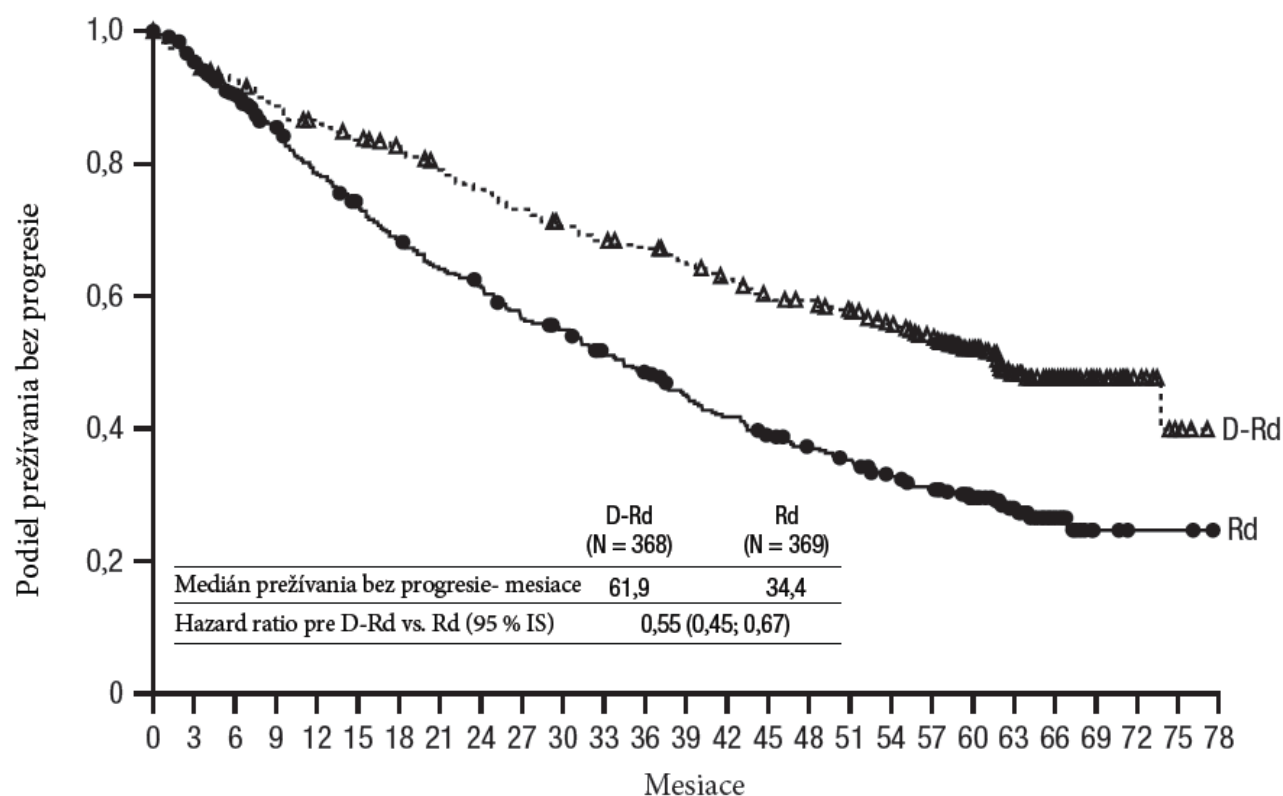
Kombinovaná liečba s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Štúdia MMY3008, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s lenalidomidom a nízkymi dávkami dexametazónu (DRd) a liečbu lenalidomidom a nízkymi dávkami dexametazónu (Rd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. Lenalidomid (25 mg jedenkrát denne perorálne v 1 – 21. deň opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cyklov) sa podával s nízkou dávkou perorálneho alebo intravenózneho dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo so zníženou dávkou 20 mg/týždeň pre pacientov vo veku > 75 rokov alebo s indexom telesnej hmotnosti [BMI] < 18,5). V dňoch infúzie DARZALEXU bola dávka dexametazónu podaná ako liek pred infúziou. Úpravy dávky lenalidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu. Liečba pokračovala v oboch skupinách až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 737 pacientov: 368 do skupiny DRd a 369 do skupiny Rd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Stredný vek bol 73 rokov (rozpätie: 45 – 90) rokov, pričom 44 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu tvorili belosi (92 %), muži (52 %), 34 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0; 49,5 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 17 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG ≥ 2. Dvadsaťsedem percent malo štádium podľa medzinárodného prognostického indexu (ISS, International Staging System) I, 43 % malo ISS štádium II a 29 % malo ISS štádium III. Účinnosť bola hodnotená podľa prežívania bez progresie ochorenia (PFS, progression free survival) na základe kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre výskum myelómu (IMWG, International Myeloma Working Group) a celkového prežívania (OS, overall survival).

S mediánom sledovania 28 mesiacov ukázala primárna analýza PFS v štúdii MMY3008 zlepšenie v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DRd a v skupine Rd bol 31,9 mesiaca (pomer rizika [HR] = 0,56, 95 % IS: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), čo predstavuje 44-percentné zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia u pacientov liečených DRd. Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 64 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián PFS bol 61,9 mesiaca v skupine DRd a 34,4 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,55; 95 % IS: 0,45; 0,67).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdiu MMY3008

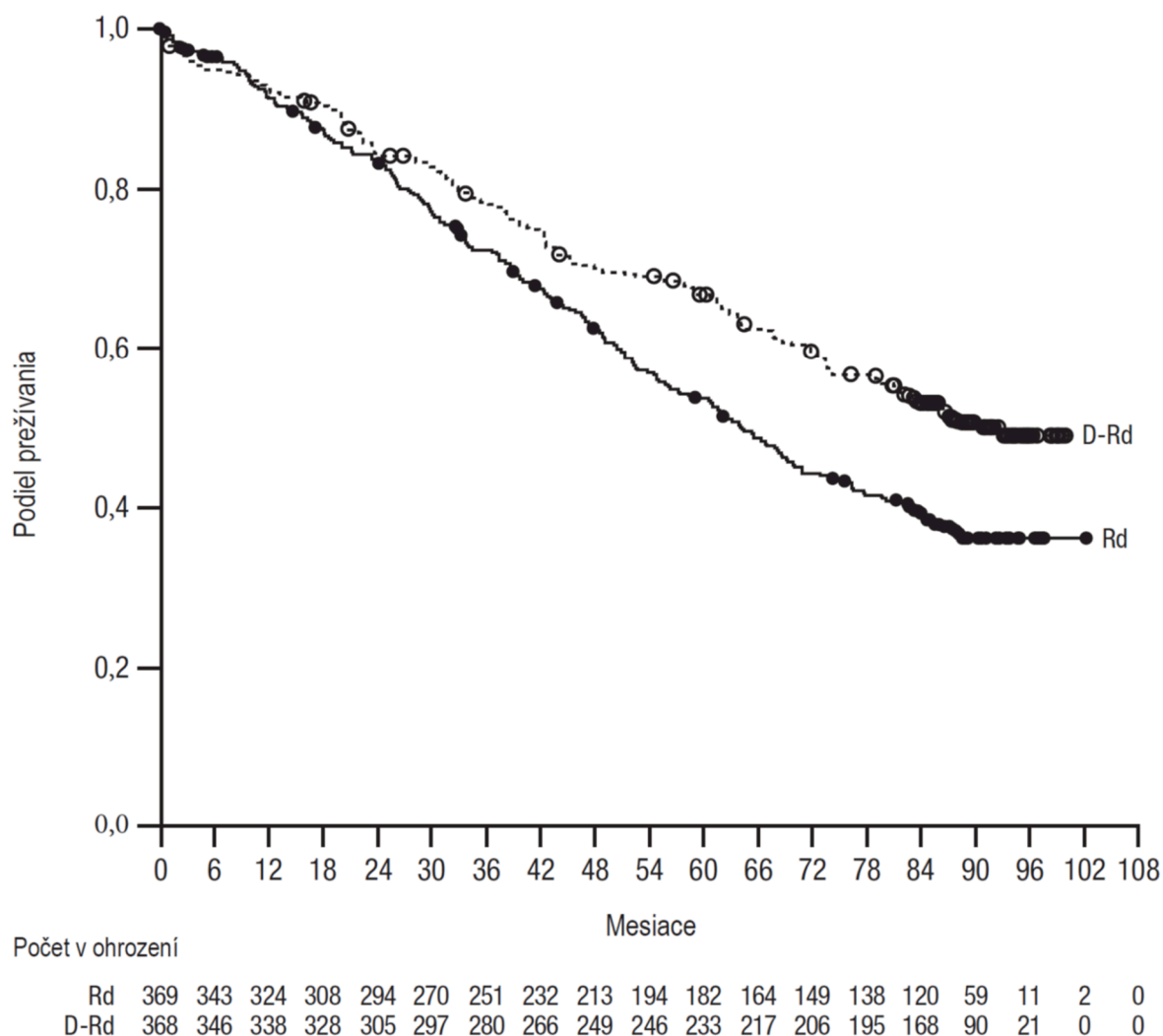


Počet v ohrození

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

S mediánom sledovania 56 mesiacov DRd preukázal výhodu OS oproti skupine Rd (HR = 0,68; 95 % IS: 0,53; 0,86; $p = 0,0013$). Výsledky aktualizovanej analýzy OS po mediáne 89 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie OS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián OS bol 90,3 mesiaca v skupine DRd a 64,1 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,67; 95 % IS: 0,55; 0,82).

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdiu MMY3008



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3008 sú uvedené v tabuľke 7 nižšie.

Tabuľka 7: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3008^a		
	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Kompletná odpoveď (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR alebo lepšie (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
VGPR alebo lepšie (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Miera negativity MRD ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % IS (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Pomer šancí s 95 % IS ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
Hodnota p ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad pomeru šanci pre tabuľky so zrušením stratifikácie. Pomer šanci > 1 znamená výhodu pre DRd.

^e Hodnota p z Fisherovho exaktného testu.

Pri respondentoch bol medián času do odpovede 1,05 mesiaca (rozpätie: 0,2 až 12,1 mesiaca) v skupine DRd a 1,05 mesiaca (rozpätie: 0,3 až 15,3 mesiaca) v skupine Rd. Stredná dĺžka odpovede nebola dosiahnutá v skupine DRd a bola 34,7 mesiaca (95 % IS: 30,8, nie je možné odhadnúť) v skupine Rd.

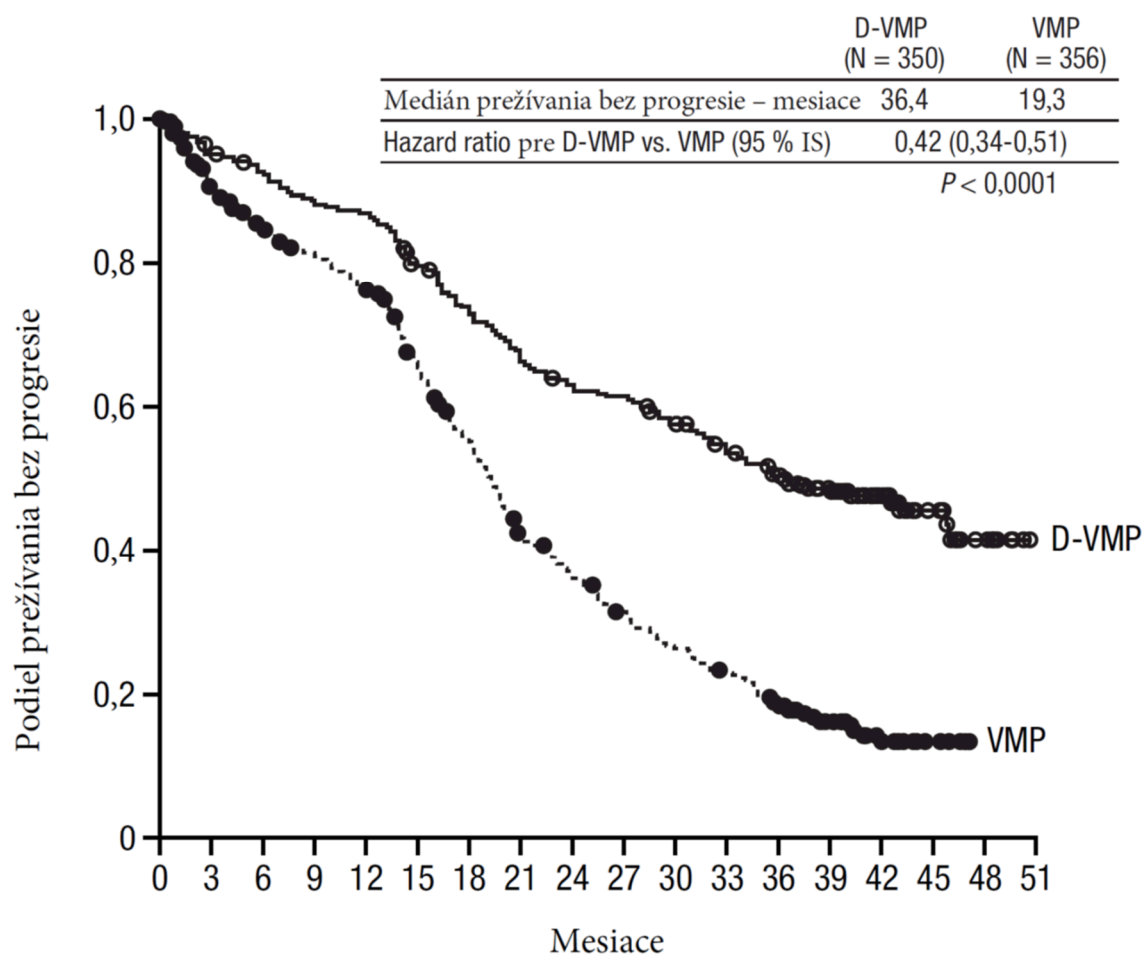
Kombinovaná liečba bortezomibom, melfalanom a prednizónom (VMP) u pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Štúdia MMY3007, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (D-VMP) oproti liečbe VMP u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. Bortezomib bol podávaný subkutánne injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v prvom 6-týždňovom cykle (cyklus 1; 8 dávok), po ktorom nasledovalo podávanie jedenkrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v ďalších ôsmich 6-týždňových cykloch (cykly 2 - 9, 4 dávky v jednom cykle). Melfalan v dávke 9 mg/m² a prednizón v dávke 60 mg/m² sa podávali perorálne v 1. až 4. deň deviatich 6-týždňových cyklov (cykly 1 - 9). Liečba DARZALEXOM pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 706 pacientov: 350 do skupiny D-VMP a 356 do skupiny VMP. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Stredný vek bol 71 rokov (rozpätie: 40 - 93) rokov, pričom 30 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu tvorili belosi (85 %), ženy (54 %), 25 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 50 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 25 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/ ľahkých reťazcov v 64 %/22 %/10 % prípadov v uvedenom poradí, 19 % malo ISS štádium I, 42 % malo ISS štádium II, 38 % malo ISS štádium III a 84 % malo štandardnú rizikovú cytogenetiku. Účinnosť bola hodnotená podľa PFS na základe kritérií IMWG a celkového prežívania (OS, overall survival).

S mediánom sledovania 16,5 mesiaca ukázala primárna analýza PFS v štúdiu MMY3007 zlepšenie v skupine D-VMP v porovnaní so skupinou VMP; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine D-VMP a bol 18,1 mesiaca v skupine VMP (HR = 0,5, 95 % IS: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 40 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine D-VMP v porovnaní so skupinou VMP. Medián PFS bol 36,4 mesiaca v skupine D-VMP a 19,3 mesiaca v skupine VMP (HR = 0,42; 95 % IS: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), čo predstavuje 58 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených D-VMP.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3007

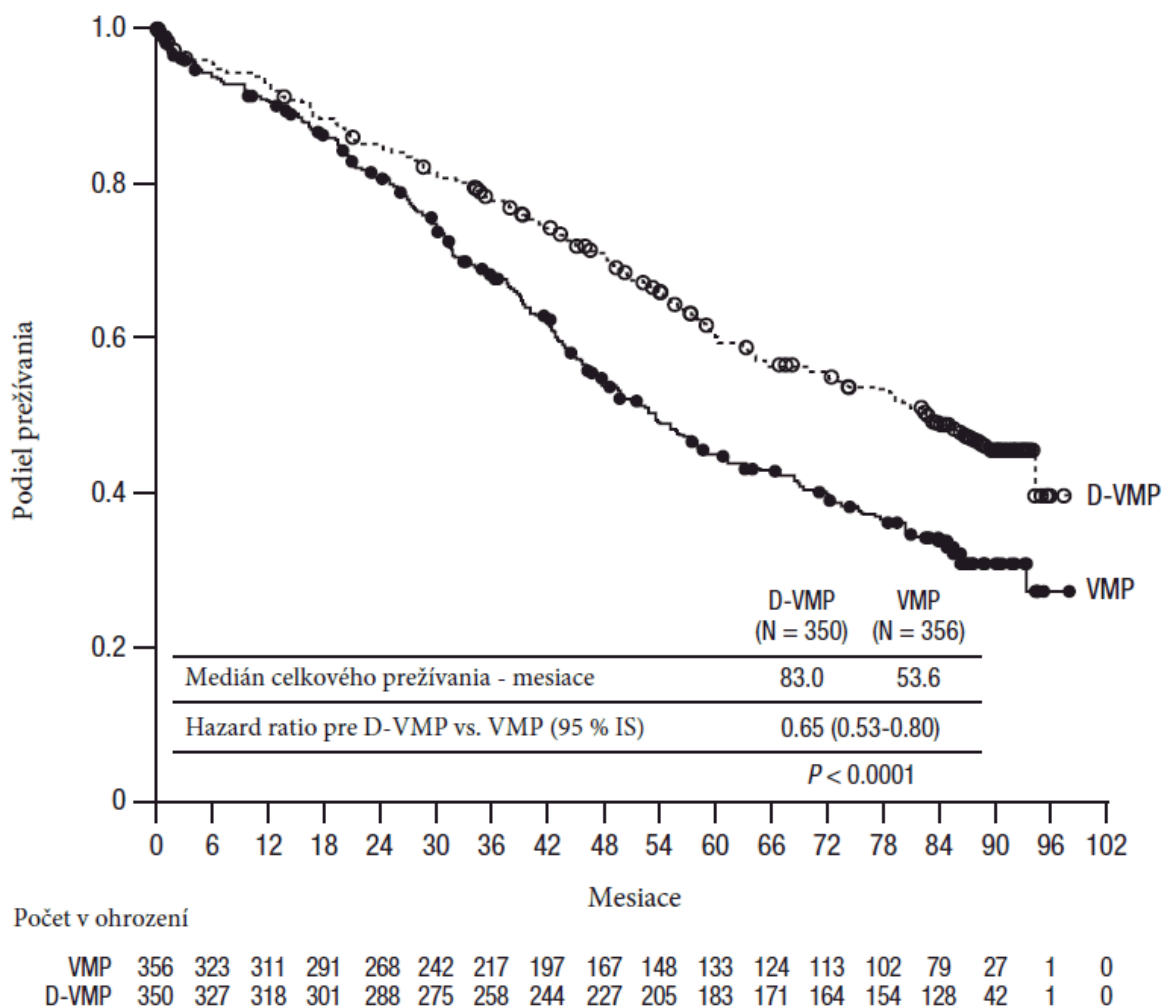


Počet v ohrození

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 mediáne sledovania 40 mesiacov preukázal D-VMP výhodu OS oproti skupine VMP (HR = 0,60; 95 % IS: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), čo predstavuje 40 % zníženie rizika smrti u pacientov liečených v skupine D-VMP. Po mediáne sledovania 87 mesiacov bol medián OS 83 mesiacov (95 % IS: 72,5; NO) v skupine D-VMP a 53,6 mesiaca (95 % IS: 46,3; 60,9) v skupine VMP.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdií MMY3007



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3007 sú uvedené v tabuľke 8 nižšie.

Tabuľka 8: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3007 ^a		
	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Kompletná odpoveď (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Čiastočná odpoveď (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Miera negativity MRD (95 % IS) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Pomer šancí s 95 % IS ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Hodnota p ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizón; VMP = bortezomib-melfalan-prednizón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky. Pomer šancí > 1 znamená výhodu pre D-VMP.

^e Hodnota p z Fisherovho exaktného testu.

Pri respondentoch bol medián času do odpovede 0,79 mesiaca (rozpätie: 0,4 až 15,5 mesiaca) v skupine D-VMP a 0,82 mesiaca (rozpätie: 0,7 – 12,6 mesiaca) v skupine VMP. Stredná dĺžka

odpovede nebola dosiahnutá v skupine D-VMP a bola 21,3 mesiaca (rozpätie: 18,4, nie je možné odhadnúť) v skupine VMP.

Analýza podskupín bola vykonaná na pacientoch vo veku najmenej 70 rokov alebo u pacientov vo veku 65 až 69 rokov s výkonnostným skóre ECOG 2 alebo vo veku menej ako 65 rokov s významnou komorbiditou alebo s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Výsledky účinnosti v tejto podskupine boli v súlade s celkovou populáciou. V tejto podskupine nebol medián PFS v skupine D-VMP dosiahnutý a v skupine s VMP bol 17,9 mesiaca (HR = 0,56; 95 % IS: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Celková miera odpovede bola 90 % v skupine D-VMP a 74 % v skupine s VMP (miera VGPR: 29 % v skupine D-VMP a 26 % v skupine VMP, CR: 22 % v skupine D-VMP a 18 % v skupine VMP; hodnota sCR: 20 % v skupine D-VMP a 7 % v skupine VMP). Výsledky bezpečnosti tejto podskupiny boli tiež v súlade s celkovou populáciou. Okrem toho boli bezpečnostné analýzy podskupiny pacientov s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) v súlade s celkovou populáciou.

Kombinovaná liečba bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (VTd) u pacientov vhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT)

Štúdia MMY3006 je otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III pozostávajúca z 2 častí. 1. časť porovnávala indukčnú a konsolidačnú liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (D-VTd) s liečbou bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (VTd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vhodných na ASCT. Konsolidačná fáza liečby sa začala minimálne 30 dní po ASCT, keď sa pacient dostatočne zotavil a prijatie štepu bolo kompletne. V 2. časti boli pacienti s minimálne čiastočnou odpoveďou (PR, partial response) deň 100 po transplantácii randomizovaní v pomere 1:1 na udržiavaciu liečbu daratumumabom alebo len na pozorovanie. Ďalej sa uvádzajú iba výsledky z 1. časti.

Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou alebo intravenóznou injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 28-dňových (4-týždňových) cyklov indukčnej liečby (cykly 1–4) a dvoch konsolidačných cyklov (cykly 5 a 6) po ASCT po cykle 4. Talidomid sa podával perorálne v dávke 100 mg denne počas šiestich cyklov bortezomibu. Dexametazón (perorálny alebo intravenózný) sa podával v dávke 40 mg v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň cyklov 1 a 2 a v dávke 40 mg v 1.–2. deň a 20 mg v nasledujúcich dávkovacích dňoch (8., 9., 15., 16. deň) cyklov 3–4. Dexametazón 20 mg sa podával v 1., 2., 8., 9., 15., 16. deň cyklov 5 a 6. V dňoch infúzie DARZALEXU sa dávka dexametazónu podávala intravenózne ako liek pred infúziou. Úpravy dávky bortezomibu, talidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu.

Celkovo bolo randomizovaných 1 085 pacientov: 543 do skupiny D- VTd a 542 do skupiny VTd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku bol 58 (rozpätie: 22 až 65) rokov. Všetci pacienti boli vo veku ≤ 65 rokov: 43 % bolo vo vekovej skupine ≥ 60–65 rokov, 41 % bolo vo vekovej skupine ≥ 50–60 rokov a 16 % pod 50 rokov. Väčšinu tvorili muži (59 %), 48 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 42 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 10 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Štyridsať percent malo ISS štádium I, 45 % malo ISS štádium II a 15 % malo ISS štádium III.

Účinnosť bola hodnotená podľa miery striktnej kompletnej odpovede (sCR, stringent Complete Response) v deň 100 po transplantácii a podľa PFS.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY3006^a			
	D- VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	Hodnota p^b
Hodnotenie odpovede v deň 100 po transplantácii			
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR alebo lepšie (sCR + CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď alebo lepšia (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	

Negativita MRD ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % IS (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Pomer šancí s 95 % IS ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Negativita MRD v kombinácii s CR alebo lepšie ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % IS (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Pomer šancí s 95 % IS ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametazón; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

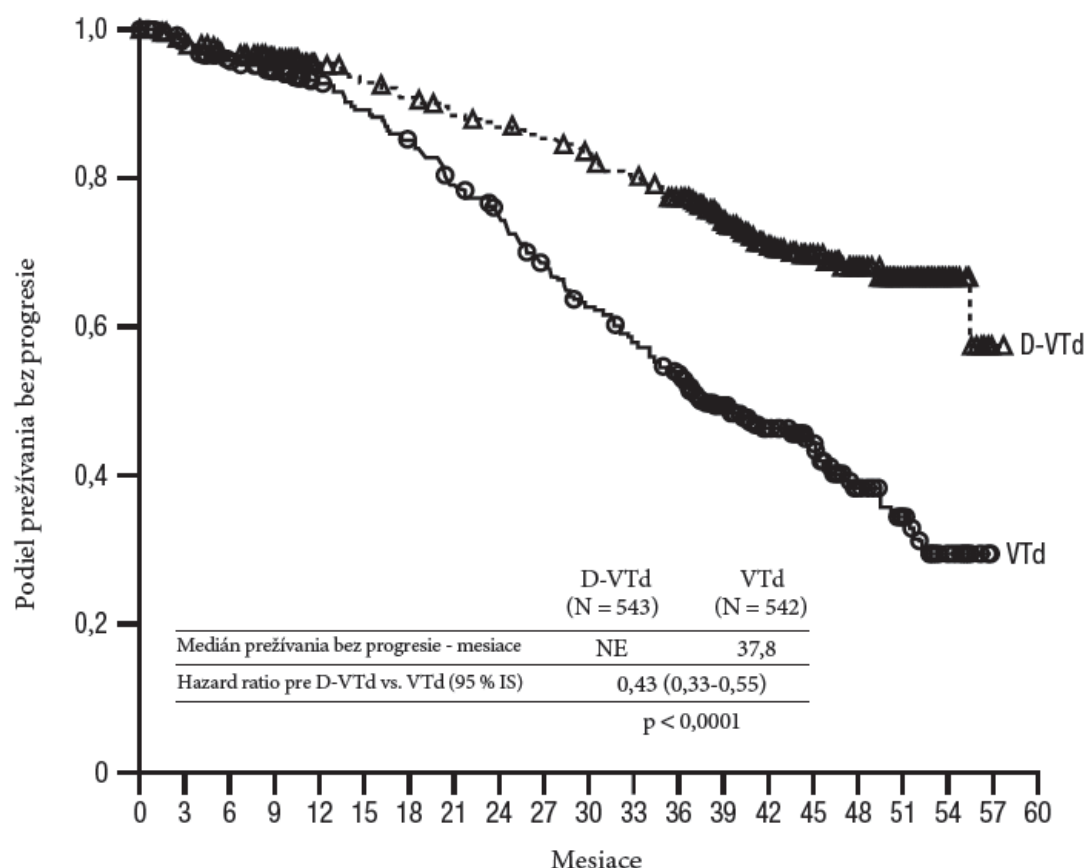
^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Bez ohľadu na odpoveď podľa IMWG.

^e Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky.

Primárna analýza PFS, s mediánom sledovania 18,8 mesiaca, ukázala cenzurovaním pacientov, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu daratumumabom v druhej randomizácii HR = 0,50; 95 % IS: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Výsledky aktualizovanej analýzy PFS s mediánom sledovania 44,5 mesiaca, cenzurovaní pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu daratumumabom v druhej randomizácii, vykazovali HR = 0,43; 95 % IS: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Medián PFS v skupine D-VTd nebol dosiahnutý a v skupine VTd bol 37,8 mesiaca.

Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3006



Počet v ohrození

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

Relabujúci/refraktérny mnohopočetný myelóm

Monoterapia:

Klinická účinnosť a bezpečnosť DARZALEXU v monoterapii pri liečbe dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor a ktorí preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe, bola preukázaná v dvoch otvorených štúdiách.

V štúdií MMY2002 dostávalo 106 pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom 16 mg/kg DARZALEXU až do progresie ochorenia. Medián veku pacientov bol 63,5 rokov (rozpätie 31 až 84 rokov), 11 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov, 49 % bolo mužov a 79 % bolo belochov. Medián predchádzajúcich línií liečby, ktoré pacienti dostali, bol 5. Osemdesiat percent pacientov podstúpilo predtým autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Predchádzajúce liečby zahŕňali bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) a carfilzomib (50 %). Na začiatku bolo 97 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby, 95 % bolo refraktérnych na proteazómový inhibítor (PI) a súčasne imunomodulátor (IMiD), 77 % bolo refraktérnych na alkylačné látky, 63 % bolo refraktérnych na pomalidomid a 48 % pacientov bolo refraktérnych na carfilzomib.

Výsledky účinnosti vopred plánovanej predbežnej analýzy založené na vyhodnotení nezávislou posudkovou komisiou sú uvedené v tabuľke 10 nižšie.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti vyhodnotené nezávislou posudkovou komisiou v štúdií MMY2002	
Kritérium účinnosti	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Miera celkovej odpovede ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % IS (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Striktná kompletná odpoveď (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Kompletná odpoveď (CR) [n]	0
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Čiastočná odpoveď (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Miera klinického prínosu (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	7,4 (5,5, NE)
Medián doby do odpovede [mesiace (rozpätie)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primárne kritérium účinnosti (kritériá *International Myeloma Working Group*)

IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť (z angl. *not estimable*); MR = minimálna odpoveď (z angl. *minimal response*)

Miera celkovej odpovede (ORR, Overall Response Rate) v štúdií MMY2002 bola podobná bez ohľadu na typ predchádzajúcej liečby myelómu.

Pri aktualizácii prežívania s mediánom sledovania 14,7 mesiaca bol medián OS 17,5 mesiaca (95 % IS: 13,7; nedá sa odhadnúť).

V štúdií GEN501 dostávalo 42 pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom 16 mg/kg DARZALEXU až do progresie ochorenia. Medián veku pacienta bol 64 rokov (rozpätie 44 až 76 rokov), 64 % bolo mužov a 76 % bolo belochov. Medián predchádzajúcich línií liečby bol 4. Sedemdesiatštyri percent pacientov absolvovalo predtým ASCT. Predchádzajúca liečba zahŕňala bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) a carfilzomib (19 %). Na začiatku bolo 76 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby, 64 % bolo refraktérnych PI a súčasne IMiD, 60 % bolo refraktérnych na alkylačné látky, 36 % bolo refraktérnych na pomalidomid a 17 % bolo refraktérnych na carfilzomib.

Vopred plánovaná predbežná analýza ukázala, že liečba daratumumabom v dávke 16 mg/kg viedla k 36 % miere celkovej odpovede s 5 % kompletných odpovedí a 5 % veľmi dobrých čiastočných odpovedí. Medián doby do odpovede bol 1 (rozpätie: 0,5 až 3,2) mesiac. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý (95 % IS: 5,6 mesiacov, nedá sa odhadnúť).

Pri aktualizácii prežívania s mediánom sledovania 15,2 mesiacov nebol medián OS dosiahnutý (95 % IS: 19,9 mesiacov, nedá sa odhadnúť), pričom 74 % jedincov bolo stále nažive.

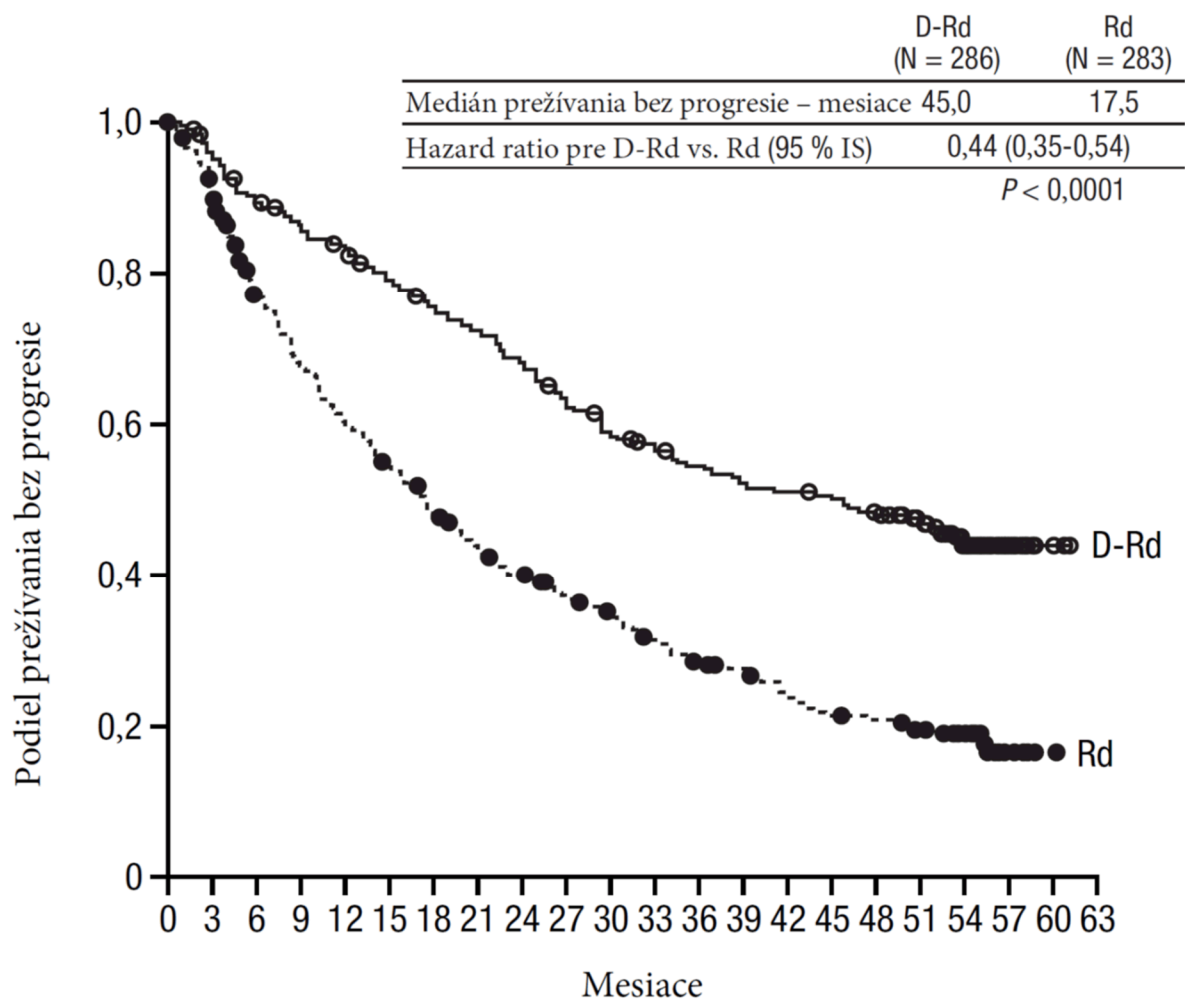
Kombinovaná liečba s lenalidomidom

Štúdia MMY3003, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (DRd) s liečbou lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (Rd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Lenalidomid (25 mg jedenkrát denne perorálne v 1. – 21. deň opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cyklov) bol podávaný s nízkou dávkou dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo zníženou dávkou 20 mg/týždeň pacientom vo veku > 75 rokov alebo s BMI < 18,5). V dňoch podania infúzie DARZALEXU sa podal dexametazón v dávke 20 mg ako liek pred infúziou a zostávajúca časť bola podaná deň po infúzii. Liečba pokračovala v oboch skupinách do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 569 pacientov; 286 do skupiny s kombináciou DRd a 283 do skupiny s kombináciou Rd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v skupine s DARZALEXOM a v kontrolnej skupine podobné. Medián veku pacientov bol 65 rokov (rozpätie 34 až 89 rokov) a 11 % bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Väčšina pacientov (86 %) dostala predtým PI, 55 % pacientov dostalo predtým IMiD, vrátane 18 % pacientov, ktorí dostali predtým lenalidomid a 44 % pacientov dostalo predtým PI aj IMiD. Na začiatku liečby bolo 27 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby. Osemnásť percent (18 %) pacientov bolo refraktérnych len na PI a 21 % bolo refraktérnych na bortezomib. Pacienti refraktérni na lenalidomid boli vyradení zo štúdie.

S mediánom sledovania 13,5 mesiaca preukázala primárna analýza PFS v štúdií MMY3003 zlepšenie v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DRd a bol 18,4 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,37; 95 % IS: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 55 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián PFS bol 45,0 mesiaca v skupine DRd a 17,5 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,44; 95 % IS: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), čo predstavuje 56 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených DRd (pozri obrázok 6).

Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3003

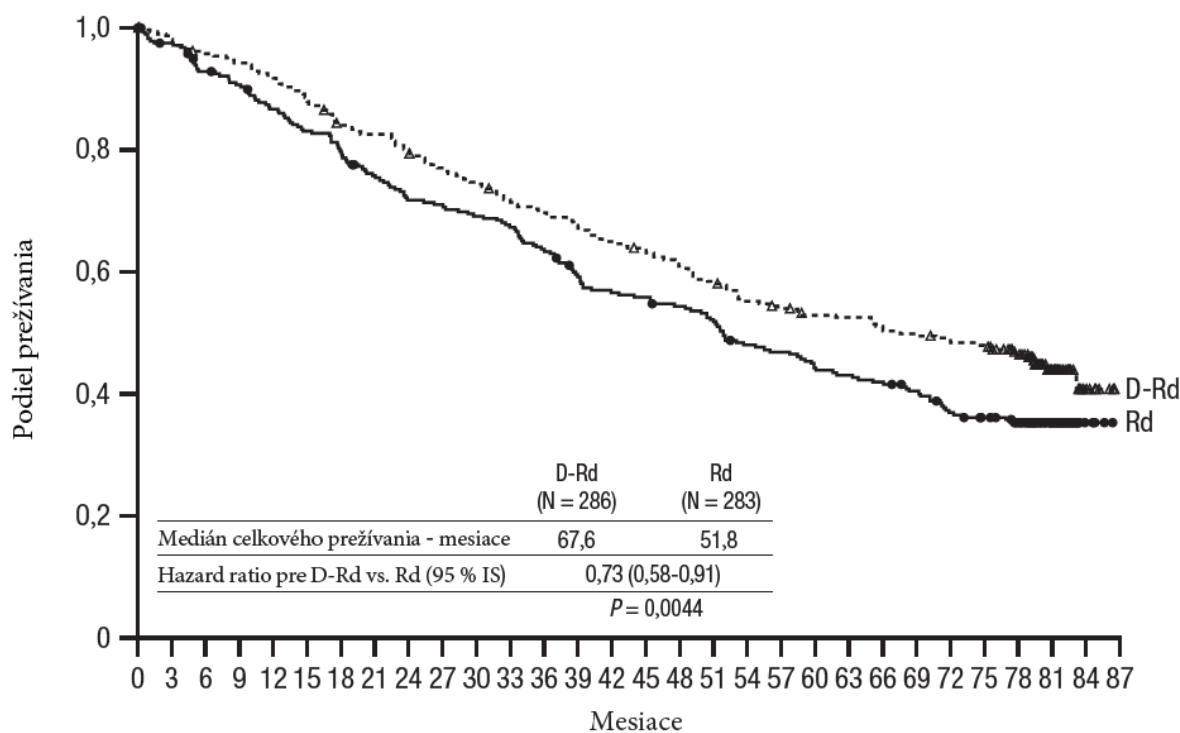


Počet v ohrození

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

Po mediáne sledovania 80 mesiacov preukázal DRd výhodu OS oproti skupine Rd (HR = 0,73; 95 % IS: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). Medián OS bol 67,6 mesiaca v skupine DRd a 51,8 mesiaca v skupine Rd.

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdií MMY3003



Počet v ohrození

Rd	283	273	258	251	239	229	220	206	196	194	189	184	174	160	153	151	145	138	127	124	117	114	111	105	95	90	81	31	4	0
D-Rd	286	277	271	266	260	250	236	231	222	215	207	198	193	186	180	175	168	160	151	147	141	140	136	133	130	127	111	40	8	0

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3003 sú uvedené nižšie v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3003		
Počet pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletná odpoveď (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Čiastočná odpoveď (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medián doby do odpovede [mesiace (95 % IS)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Negatívna miera MRD (95 % IS) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Pomer šancí (odds ratio) s 95 % IS ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-hodnota ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba (z angl. *minimal residual disease*); IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť (z angl. *not estimable*).

^a p-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^b Založené na populácii s úmyslom liečby (z angl. *Intent-to-treat population*) a hranici 10^{-5} .

^c Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného pomeru šancí (OR; *odds ratio*). OR > 1 poukazuje na výhodu pre DRd.

^d p-hodnota je z Fisherovho exaktného testu.

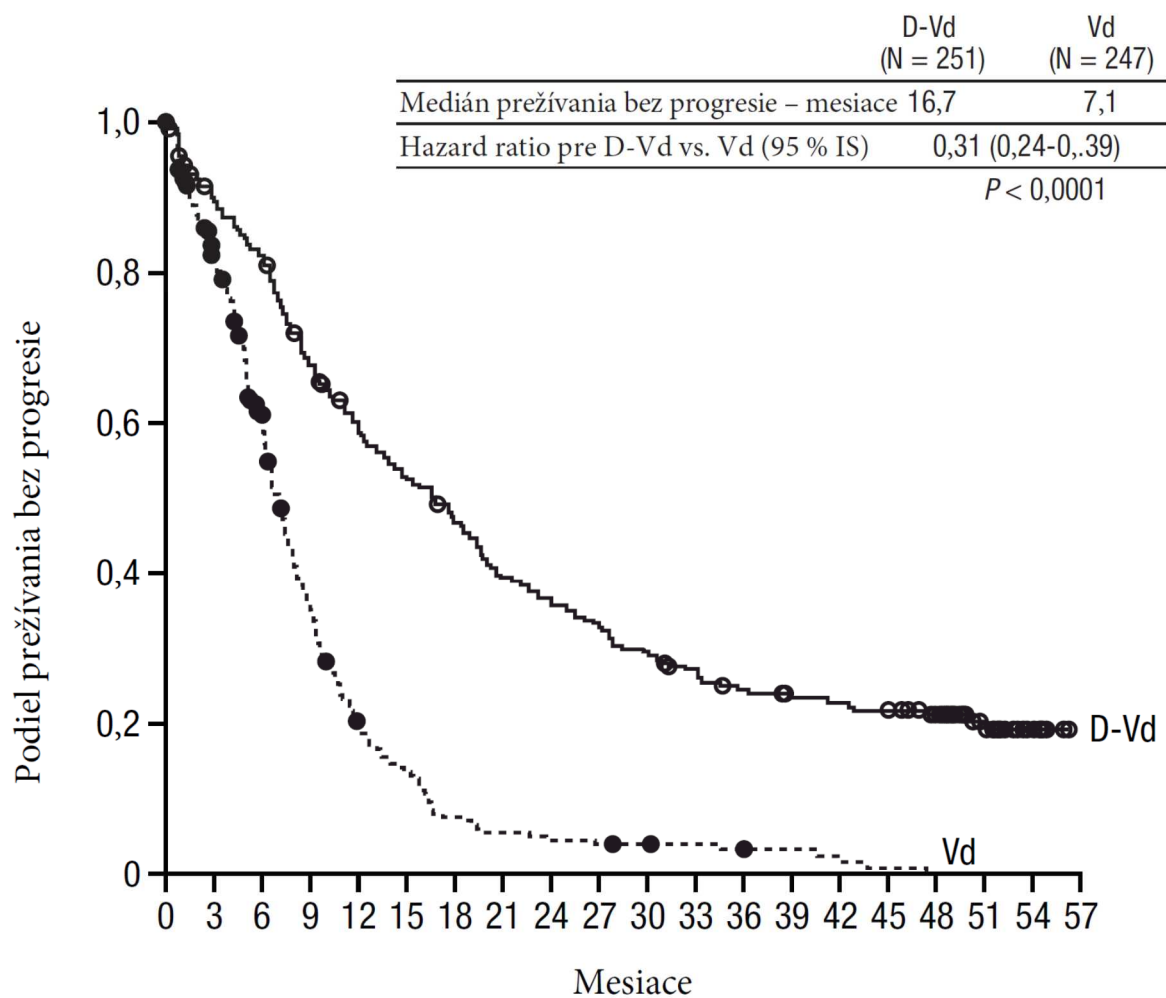
Kombinovaná liečba s bortezomibom

Štúdia MMY3004, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (DVd) s liečbou bortezomibom a dexametazónom (Vd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Bortezomib bol podávaný subkutánnou injekciou alebo intravenóznou injekciou v dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 21-dňových (3-týždňových) liečebných cyklov, celkovo počas 8 cyklov. Dexametazón bol podávaný perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň každého z 8 cyklov bortezomibu (80 mg/týždeň počas dvoch z troch týždňov cyklu bortezomibu) alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov, s BMI < 18,5, s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus alebo s predchádzajúcou intoleranciou na liečbu steroidmi. V dňoch podania infúzie DARZALEXU sa podal dexametazón v dávke 20 mg ako liek pred infúziou. Liečba DARZALEXOM pokračovala do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 498 pacientov; 251 na skupinu DVd a 247 na skupinu Vd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v skupine s DARZALEXOM a v kontrolnej skupine podobné. Medián veku pacienta bol 64 rokov (rozpätie 30 až 88 rokov) a 12 % bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Šesťdesiatdeväť percent (69 %) pacientov dostalo predtým PI (66 % dostalo bortezomib) a 76 % pacientov dostalo IMiD (42 % dostalo lenalidomid). Na začiatku liečby bolo 32 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov bolo refraktérnych len na IMiD a 28 % bolo refraktérnych na lenalidomid. Pacienti refraktérni na bortezomib boli vyradení zo štúdie.

S mediánom sledovania 7,4 mesiaca preukázala primárna analýza PFS v štúdiu MMY3004 zlepšenie v skupine DVd v porovnaní so skupinou Vd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DVd a bol 7,2 mesiaca v skupine Vd (HR [95 % IS]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 50 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DVd v porovnaní so skupinou Vd. Medián PFS bol 16,7 mesiaca v skupine DVd a 7,1 mesiaca v skupine Vd (HR [95 % IS]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-hodnota < 0,0001), čo predstavuje 69 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených DVd oproti Vd (pozri obrázok 8).

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3004

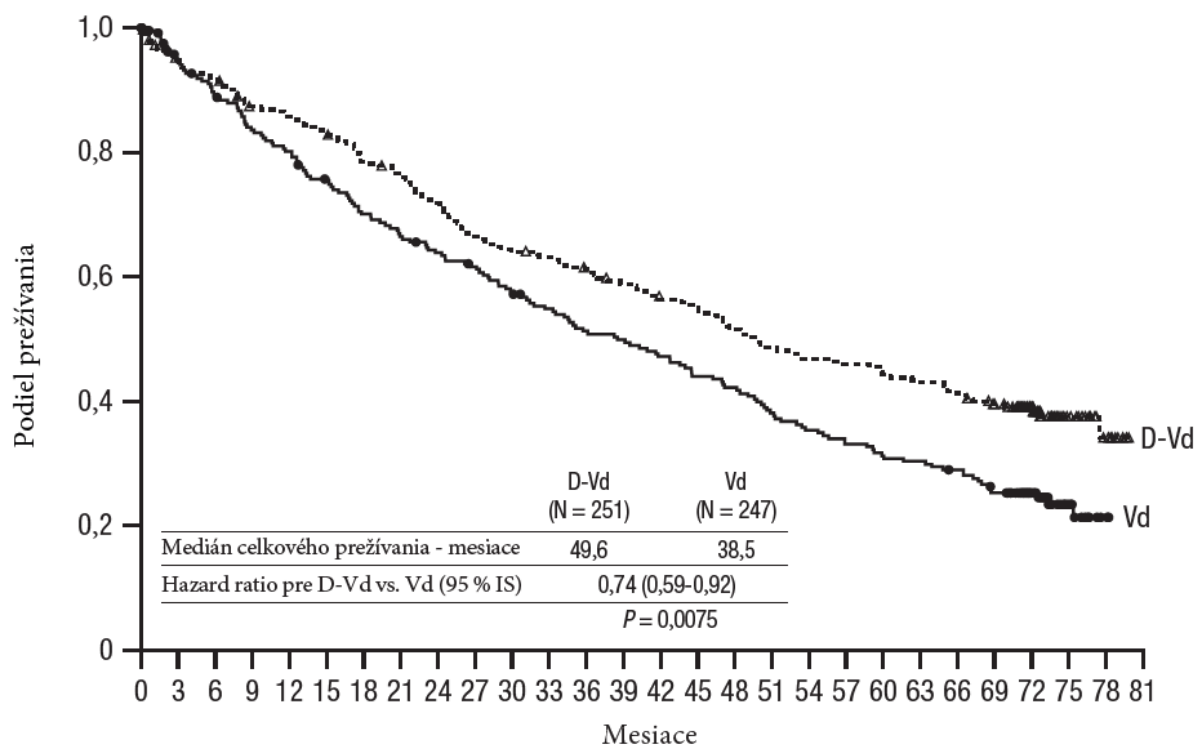


Počet v ohrození

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Po mediáne sledovania 73 mesiacov preukázal DVd výhodu OS oproti skupine Vd (HR = 0,74; 95 % IS: 0,59; 0,92; $p = 0,0075$). Medián OS bol 49,6 mesiaca v skupine DVd a 38,5 mesiaca v skupine Vd.

Obrázok 9: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdií MMY3004



Počet v ohrození

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

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004 sú uvedené nižšie v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004		
Počet pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletná odpoveď (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Čiastočná odpoveď (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medián doby do odpovede [mesiace (rozpätie)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Negatívna miera MRD (95 % IS) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2 % (0,3 %, 3,5 %)
Odds ratio s 95 % IS ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-hodnota ^d	0,0001	

DVd = daratumumab- borteomib-dexametazón; Vd = borteomib-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť.

^a p-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^b Založené na populácii s úmyslom liečby a hranici 10⁻⁵.

^c Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného odds ratio. Odds ratio > 1 poukazuje na výhodu pre DVd.

^d p-hodnota je z Fisherovho exaktného testu.

Elektrofyziológia srdca

Daratumumab, ako veľký proteín, má nízku pravdepodobnosť priamych interakcií s iónovými kanálmi. Vplyv daratumumabu na QTc interval bol hodnotený v otvorenej štúdií s 83 pacientmi (štúdia GEN501) s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom po infúziách daratumumabu (4 až 24 mg/kg). Lineárne zmiešané FK-FD analýzy nenaznačili žiadne väčšie zvýšenie v priemernom QTcF intervale (t. j., väčšie ako 20 ms) pri C_{max} daratumumabu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s DARZALEXOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika daratumumabu po intravenóznom podaní monoterapie daratumumabom bola hodnotená u pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom pri dávkovacích hladinách od 0,1 mg/kg do 24 mg/kg.

V kohortách s dávkami 1 až 24 mg/kg sa maximálne koncentrácie v sére ($C_{\max}$) po prvej dávke zvýšili približne priamoúmerne k dávke a distribučný objem zodpovedal počiatočnej distribúcii do kompartmentu plazmy. Po poslednej infúzii podanej raz za týždeň bolo zvýšenie $C_{\max}$ väčšie ako priamoúmerné dávke, pričom bolo zhodné s cieľom sprostredkovanou farmakokinetikou lieku. Zvýšenia AUC boli viac ako priamoúmerné dávke a klírens sa so zvyšujúcou dávkou znižoval. Tieto pozorovania naznačujú, že CD38 môže byť saturovaný pri vyšších dávkach, po ktorých je vplyv klírensu spôsobeného väzbou na cieľovú molekulu minimalizovaný a klírens daratumumabu sa približuje k lineárnemu klírensu endogénneho IgG1. Klírens sa tiež znižuje pri opakovaných dávkach, čo môže súvisieť so znížením nádorovej záťaže.

Terminálny polčas sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou a s opakovaným dávkovaním. Stredná hodnota (štandardná odchýlka [SD]) odhadovaného terminálneho polčasu daratumumabu po prvej dávke 16 mg/kg bola 9 (4,3) dní. Odhadovaný terminálny polčas daratumumabu po poslednej 16 mg/kg dávke sa zvýšil, ale k dispozícii nie sú dostatočné údaje pre spoľahlivý odhad. Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky bola stredná hodnota (SD) polčasu súvisiaceho s nešpecifickou lineárnou elimináciou približne 18 (9) dní; toto je terminálny polčas, ktorý možno očakávať po úplnej saturácii cieľového sprostredkovaného klírensu a opakovanom podávaní daratumumabu.

Na konci dávkovania jedenkrát týždenne pri odporúčanej schéme pre monoterapiu a dávke 16 mg/kg bola stredná hodnota (SD) sérovej hodnoty $C_{\max}$ 915 (410,3) mikrogramov/ml, približne 2,9-násobne vyššia ako po prvej infúzii. Stredná hodnota (SD) sérových koncentrácií pred dávkou (minimum) na konci dávkovania jedenkrát týždenne bola 573 (331,5) mikrogramov/ml.

Boli vykonané štyri analýzy populačnej farmakokinetiky na opis farmakokinetických charakteristík daratumumabu a na vyhodnotenie vplyvu kovariancií na dispozíciu daratumumabu u pacientov s mnohopočetným myelómom; analýza 1 (n = 223) u pacientov, ktorí dostávali monoterapiu DARZALEXOM, zatiaľ čo analýza 2 (n = 694), analýza 3 (n = 352) a analýza 4 (n = 355) boli vykonané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali kombinovanú liečbu daratumumabom. Analýza 2 zahŕňala 694 pacientov (n = 326 pre lenalidomid-dexametazón, n = 246 pre bortezomib-dexametazón, n = 99 pre pomalidomid-dexametazón, n = 11 pre bortezomib-melfalan-prednizón a n = 12 pre bortezomib-talidomid-dexametazón), analýza 3 zahŕňala 352 pacientov (bortezomib-melfalan-prednizón) a analýza 4 zahŕňala 355 pacientov (lenalidomid-dexametazón).

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky monoterapie daratumumabom (analýza 1) je rovnovážny stav daratumumabu dosiahnutý približne 5 mesiacov po začatí dávkovania každé 4 týždne (pri 21. infúzii) a stredná hodnota (SD) pomeru $C_{\max}$ v rovnovážnom stave k $C_{\max}$ po prvej dávke bola 1,6 (0,5). Stredná hodnota (SD) centrálného distribučného objemu je 56,98 (18,07) ml/kg.

Ďalšie tri analýzy populačnej farmakokinetiky (analýza 2, analýza 3 a analýza 4) sa uskutočnili u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali daratumumab v kombinovaných liečbach. Profily koncentrácie daratumumabu v čase boli po monoterapii a kombinovaných liečbach podobné. Stredná hodnota odhadovaného terminálneho polčasu súvisiaceho s lineárnym klírensom v kombinovanej liečbe bola približne 15 – 23 dní.

Na základe štyroch analýz populačnej farmakokinetiky (analýza 1 - 4) bola telesná hmotnosť identifikovaná ako štatisticky významná kovarianta pre klírens daratumumabu. Preto je dávkovanie na základe telesnej hmotnosti vhodnou stratégiou dávkovania pre pacientov s mnohopočetným myelómom.

Simulácia farmakokinetiky daratumumabu bola vykonaná pre všetky odporúčané dávkovacie schémy u 1 309 pacientov s mnohopočetným myelómom. Výsledky simulácie potvrdili, že rozdelená a nerozdelená prvá dávka poskytne podobnú farmakokinetiku s výnimkou farmakokinetického profilu v prvý deň liečby.

Osobitné populácie

Vek a pohlavie

Na základe štyroch individuálnych analýz populačnej farmakokinetiky (1 - 4) u pacientov dostávajúcich monoterapiu daratumumabom alebo rôzne kombinované terapie (analýzy 1 - 4) nemal vek (rozpätie: 31 - 84 rokov) klinicky významný vplyv na farmakokinetiku daratumumabu a expozícia daratumumabu bola podobná medzi mladšími (vo veku < 65 rokov, n = 518) a staršími (vo veku ≥ 65 až < 75 rokov, n = 761, vo veku ≥ 75 rokov, n = 334) pacientmi.

Pohlavie nemalo v analýzach populačnej farmakokinetiky vplyv na expozíciu daratumumabu v klinicky relevantnej miere.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Štyri individuálne analýzy populačnej farmakokinetiky sa uskutočnili na základe existujúcich údajov o funkcii obličiek u pacientov dostávajúcich monoterapiu daratumumabom alebo rôzne kombinované terapie (analýzy 1-4) a zahŕňali celkovo 441 pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥ 90 ml/min), 621 s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 90 a ≥ 60 ml/min), 523 so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 60 a ≥ 30 ml/min) a 27 s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (CrCl < 30 ml/min). Medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Je málo pravdepodobné, že by mali zmeny funkcie pečene nejaký účinok na elimináciu daratumumabu, pretože molekuly IgG1 ako daratumumab nie sú metabolizované prostredníctvom hepatálnych dráh. Štyri individuálne analýzy populačnej farmakokinetiky sa uskutočnili u pacientov dostávajúcich monoterapiu daratumumabom alebo rôzne kombinované terapie (analýzy 1 - 4) a zahŕňali celkovo 1 404 pacientov s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín [TB, total bilirubin] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ horný limit normy [HLN]), 189 s miernou poruchou funkcie pečene (TB 1,0 x až 1,5 x HLN alebo AST > HLN) a 8 pacientov so stredne ťažkou (TB > 1,5 x až 3,0 x HLN, n = 7) alebo ťažkou (TB > 3,0 x HLN, n = 1) poruchou funkcie pečene. Medzi pacientmi s poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu.

Rasa

Na základe štyroch individuálnych analýz populačnej farmakokinetiky u pacientov, ktorí dostávali monoterapiu daratumumabom alebo rôzne kombinované terapie (analýzy 1 - 4), bola expozícia daratumumabu tiež podobná medzi belochmi (n = 1 371) a inými rasami (n = 242).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické údaje boli odvodené zo štúdií s daratumumabom na šimpanzoch a so zástupnou protilátkou proti CD38 na makakoch jávskych (rod Cynomolgus). Nevykonali sa testy chronickej toxicity.

Karcinogenita a mutagenita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu daratumumabu.

Reprodukčná toxikológia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách hodnotiace potenciálne účinky daratumumabu na reprodukciu alebo vývoj.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie potenciálnych účinkov na fertilitu u mužov alebo žien.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidín monohydrochlorid monohydrát
L-metionín
Polysorbát 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené liekovky

3 roky

Po zriedení

Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda otvorenia/riedenia nevylučuje riziko kontaminácie mikróbmi, liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ a nesmie presiahnuť 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 °C-8 °C) a ochrane pred svetlom, následne 15 hodín (vrátane času podania infúzie) pri izbovej teplote (15 °C-25 °C) a dennom svetle. Ak sa roztok uchováva v chladničke, nechajte ho pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 ml koncentrátu v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom obsahujúceho 100 mg daratumumabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

20 ml koncentrátu v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom obsahujúci 400 mg daratumumabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

DARZALEX je tiež dodávaný ako iniciačné balenie obsahujúce 11 injekčných liekoviek: (6 injekčných liekoviek á 5 ml + 5 injekčných liekoviek á 20 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Pripravte roztok na infúziu použitím aseptickej techniky nasledovne:

- Na základe hmotnosti pacienta vypočítajte dávku (mg), celkový objem (ml) potrebného roztoku DARZALEXU a potrebný počet injekčných liekoviek DARZALEXU.
- Skontrolujte, že roztok DARZALEXU je bezfarebný až žltý. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné častice.
- Použitím aseptickej techniky odoberte z infúzneho vaku/nádoby taký objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý zodpovedá požadovanému objemu roztoku DARZALEXU.
- Odoberte potrebné množstvo roztoku DARZALEXU a zriedte ho na príslušný objem pridaním do infúzneho vaku/nádoby obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.2). Infúzne vaky/nádoby musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefinov (PP+PE). Zriedte za príslušných aseptických podmienok. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Opatrne obracajte vak/nádobu za účelom premiešania roztoku. Nepretrepávajte.
- Pred podaním parenterálne lieky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice a nemajú zmenenú farbu. Zriedený roztok môže obsahovať veľmi malé, priesvitné až biele proteínové častice, pretože daratumumab je proteín. Nepoužívajte, ak spozorujete viditeľne nepriesvitné častice, zmenu farby alebo cudzorodé častice.
- Vzhľadom na to, že DARZALEX neobsahuje konzervačnú látku, zriedený roztok sa má podať do 15 hodín (vrátane času podania infúzie) pri izbovej teplote (15 °C-25 °C) a dennom svetle.
- Ak sa nepoužije ihneď, zriedený roztok môže byť pred podaním uchovávaný do 24 hodín v chladničke (2 °C-8 °C) a chránený pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke. Ak sa roztok uchováva v chladničke, nechajte ho pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.
- Zriedený roztok podajte intravenóznou infúziou použitím infúznej súpravy s regulátorom prietoku a in-line, sterilným, nepyrogénnym, proteíny málo viažucim polyetersulfónovým (PES) filtrom (veľkosť pórov 0,22 alebo 0,2 mikrometra). Musia sa použiť súpravy z polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), PVC, PP alebo PE.
- Nepodávajte infúziu DARZALEXU súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými látkami.
- Neuchovávajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku pre opakované použitie. Akýkoľvek nepoužitý liek a odpad z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

EU/1/16/1101/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. máj 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

DARZALEX 1 800 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 15 ml injekčná liekovka s injekčným roztokom obsahuje 1 800 mg daratumumabu (120 mg daratumumabu na ml).

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG1κ proti antigénu CD38, ktorá sa tvorí v bunkovej línii cicavcov (Chinese Hamster Ovary) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna 15 ml injekčná liekovka s injekčným roztokom obsahuje 735,1 mg sorbitolu (E 420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Roztok je číry až opalizujúci, bezfarebný až žltý, s pH 5,5 a osmolalitou 310 až 370 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mnohopočetný myelóm

DARZALEX je indikovaný:

- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo s bortezomibom, melfalanom a prednizónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
- v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom.
- v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek.
- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.
- v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali jednu predchádzajúcu líniu liečby zahŕňajúcu lenalidomid a proteazómový inhibítor a boli refraktérni na lenalidomid, alebo ktorí podstúpili aspoň dve predchádzajúce liečby, ktoré zahŕňali lenalidomid a proteazómový inhibítor a preukázali progresiu ochorenia na poslednej liečbe alebo po nej (pozri časť 5.1).
- ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, u ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor, a ktorí pri poslednej liečbe preukázali progresiu ochorenia.

Tlejúci mnohopočetný myelóm

DARZALEX ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu (pozri časť 5.1).

Amyloidóza ľahkých reťazcov (AL)

DARZALEX je indikovaný v kombinácii s cyklofosfamidom, bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovanou systémovou AL amyloidózou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Subkutánna forma DARZALEXU nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať iba subkutánnou injekciou s použitím určených dávok.

DARZALEX má podávať zdravotnícky pracovník a prvá dávka sa má podať v zariadení, kde je k dispozícii resuscitačné vybavenie.

Je dôležité skontrolovať označenie injekčnej liekovky, aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podáva predpísaná forma (intravenózna alebo subkutánna forma) a dávka.

U pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú intravenóznou formu daratumumabu, sa DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu môže použiť ako alternatíva intravenózne formy daratumumabu počnúc nasledujúcou plánovanou dávkou.

Pred injekciou a po nej sa majú podať lieky na zníženie rizika reakcií súvisiacich s infúziou daratumumabu. Pozri nižšie „Odporúčané súbežné podávanie liekov“ a časť 4.4.

Dávkovanie

Mnohopočetný myelóm

Dávkovacia schéma v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom alebo pomalidomidom a dexametazónom (dávkovací režim 4-týždňového cyklu) a v monoterapii

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (Rd), pomalidomidom a dexametazónom (Pd) (dávkovací režim 4-týždňového cyklu) a v monoterapii	
Týždne	Rozvrh
1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
9. až 24. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 8 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 25. týždni.

Dexametazón sa má podávať v dávke 40 mg/týždeň (alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov).

Dávku a dávkovacia schému liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (dávkovací režim 6-týždňového cyklu)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom ([VMP], dávkovací režim 6-týždňového cyklu)	
Týždne	Rozvrh
1. až 6. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 6 dávok)
7. až 54. týždeň ^a	každé tri týždne (celkovo 16 dávok)
Od 55. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 3 týždne sa podáva v 7. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 55. týždni.

Bortezomib sa podáva dvakrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v prvom 6-týždňovom cykle a následne **jedenkrát** týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v ďalších ôsmich 6-týždňových cykloch. Informácie o dávke VMP a dávkovacej schéme pri podávaní s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu, pozri časť 5.1.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (dávkovacie režimy 4-týždňového cyklu) pre liečbu novodiagnostikovaných pacientov, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT, z angl. autologous stem cell transplant)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom ([VTd], dávkovací režim 4-týždňového cyklu)		
Liečebná fáza	Týždne	Rozvrh
Indukcia	1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
	9. až 16. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)
Zastaviť pre vysokodávkovú chemoterapiu a ASCT		
Konsolidácia	1. až 8. týždeň ^b	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 1. týždni po opätovnom začatí liečby po ASCT.

Dexametazón sa má podávať v dávke 40 mg v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň 1. a 2. cyklu a v dávke 40 mg v 1. – 2. deň a 20 mg v nasledujúcich dávkovacích dňoch (8., 9., 15., 16. deň) 3. – 4. cyklu. Dexametazón 20 mg sa má podávať v 1., 2., 8., 9., 15., 16. deň 5. a 6. cyklu.

Dávku a dávkovaciú schému liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Schéma dávkovania v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (dávkovacie režimy 4-týždňového cyklu) na liečbu novodiagnostikovaných pacientov, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT, z angl. autologous stem cell transplant)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom ([VRd]; dávkovací režim 4-týždňového cyklu)		
Liečebná fáza	Týždne	Rozvrh
Indukcia	1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)

	9. až 16. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)
Zastavte z dôvodu vysokodávkovkej chemoterapie a ASCT		
Konsolidácia	17. až 24. týždeň ^b	každé dva týždne (celkovo 4 dávky)
Udržiavanie	Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^c	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b 17. týždeň zodpovedá opätovnému začatiu liečby po zotavení z ASCT.

^c DARZALEX sa môže vysadiť u pacientov, ktorí dosiahli negativitu MRD pretrvávajúcu 12 mesiacov a boli liečení udržiavacou liečbou najmenej 24 mesiacov.

Dexametazón sa má podávať v dávke 40 mg v 1. – 4. deň a 9. – 12. deň každého 28-dňového cyklu počas indukcie a konsolidácie (1. – 6. cyklus).

Dávku a dávkovacia schéma liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (dávkovacie režimy 3-týždňového cyklu) pre novodiagnostikovaných pacientov, ktorí nie sú vhodní na ASCT

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom ([VRd]; dávkovací režim 3-týždňového cyklu)	
Týždne	Rozvrh
1. až 6. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 6 dávok)
7. až 24. týždeň ^a	každé tri týždne (celkovo 6 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 3 týždne sa podáva v 7. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 25. týždni.

Dexametazón sa má podávať v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň každého 21-dňového cyklu počas 1. až 8. cyklu. U pacientov > 75 rokov alebo s podváhou (BMI < 18,5) sa môže dexametazón podávať v dávke 20 mg v 1., 4., 8. a 11. deň.

Dávka a dávkovacia schéma liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu sú uvedené v časti 5.1 a v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (3-týždňový cyklus)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (Vd) (dávkovací režim 3-týždňového cyklu)	
Týždne	Rozvrh
1. až 9. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 9 dávok)
10. až 24. týždeň ^a	každé tri týždne (celkovo 5 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé tri týždne sa podáva v 10. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé štyri týždne sa podáva v 25. týždni.

Dexametazón sa má podávať v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň v prvých 8 liečebných cykloch s bortezomibom alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov, podváhou (BMI < 18,5), nedostatočne kontrolovaným diabetom alebo predchádzajúcou intoleranciou na liečbu steroidmi.

Dávku a dávkovaciu schému liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Tlejúci mnohopočetný myelóm

Dávkovacia schéma pre monoterapiu (dávkovací režim 4-týždňového cyklu)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Dávkovacia schéma pre monoterapiu DARZALEXOM pri tlejúcom mnohopočetnom myelóme (dávkovací režim 4-týždňového cyklu)^a	
Týždne	Rozvrh
1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
9. až 24. týždeň ^a	každé dva týždne (celkovo 8 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia alebo najviac 3 roky ^b	každé štyri týždne

^a Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 25. týždni.

AL amyloidóza

Dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom (režim 4-týždňového cyklu)

Odporúčaná dávka je 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu podávaná približne počas 3 – 5 minút podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Dávkovacia schéma DARZALEXU pre AL amyloidózu v kombinácii s bortezomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom (IVCd; dávkovací režim 4-týždňového cyklu)^a	
Týždne	Rozvrh
1. až 8. týždeň	jedenkrát za týždeň (celkovo 8 dávok)
9. až 24. týždeň ^b	každé dva týždne (celkovo 8 dávok)
Od 25. týždňa do progresie ochorenia ^c	každé štyri týždne

^a V klinickej štúdii sa DARZALEX podával až do progresie ochorenia alebo maximálne 24 cyklov (~2 roky) od prvej liečebnej dávky v štúdii.

^b Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 2 týždne sa podáva v 9. týždni.

^c Prvá dávka dávkovacieho rozvrhu každé 4 týždne sa podáva v 25. týždni.

Dávka a dávkovacia schéma liekov podávaných s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu sú uvedené v časti 5.1 a v príslušnom Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá plánovaná dávka DARZALEXU, dávka sa má podať čím skôr a dávkovacia schéma sa má následne upraviť tak, aby bol dodržaný interval liečby.

Úpravy dávky

Neodporúčajú sa žiadne zníženia dávky DARZALEXU. Môže sa vyžadovať oddialenie dávky, aby sa umožnilo obnovenie počtu krviniek v prípade hematologickej toxicity (pozri časť 4.4). Informácie ohľadom liekov podávaných v kombinácii s DARZALEXOM, pozri príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

V klinických štúdiách nebola potrebná žiadna úprava rýchlosti podávania alebo dávky DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu na zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou.

Odporúčané súbežné podávanie liekov

Podávanie liekov pred injekciou

Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, 1 – 3 hodiny pred každým podaním DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu sa majú všetkým pacientom podať lieky (perorálne alebo intravenózne) nasledovne:

- Kortikosteroid (dlhodobý alebo strednodobý pôsobiaci)
 - Monoterapia:
Metylprednizolón 100 mg alebo ekvivalent. Po druhej injekcii môže byť dávka kortikosteroidu znížená na metylprednizolón 60 mg.
 - Kombinovaná liečba:
Dexametazón 20 mg (alebo ekvivalent), podávaný pred každou dávkou DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu.
Ak je dexametazón kortikosteroidom špecifickým pre základný režim, liečebná dávka dexametazónu bude namiesto toho slúžiť ako premedikácia v dňoch podania DARZALEXU (pozri časť 5.1).
Ďalšie kortikosteroidy (napr. prednizón) špecifické pre základný režim sa nemajú užívať v dňoch podania DARZALEXU, ak pacienti dostali dexametazón (alebo ekvivalent) ako premedikáciu.
- Antipyretiká (paracetamol 650 až 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorálny alebo intravenózný difenhydramín 25 až 50 mg alebo ekvivalent)
- U pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom sa odporúča inhibitor leukotriénov (perorálny montelukast 10 mg alebo ekvivalent) v 1. deň 1. cyklu.

Podávanie liekov po injekcii

Lieky po injekcii sa majú podať na zníženie rizika oneskorených reakcií súvisiacich s infúziou nasledovne:

- Monoterapia:
Perorálny kortikosteroid sa má podať (20 mg metylprednizolónu alebo ekvivalentná dávka strednodobý alebo dlhodobý pôsobiaci kortikosteroidu v súlade s miestnymi štandardmi) počas každého z dvoch dní po všetkých injekciách (počnúc dňom po injekcii).
- Kombinovaná liečba:
Zvážte podávanie nízkej dávky perorálneho metylprednizolónu (≤ 20 mg) alebo ekvivalentu deň po injekcii DARZALEXU. Ak sa však kortikosteroid (napr. dexametazón, prednizón) špecifický pre základný režim podáva deň po injekcii DARZALEXU, ďalšie lieky po infúzii nemusí byť potrebné (pozri časť 5.1).

Ak u pacienta nedôjde po prvých troch injekciách k žiadnym závažným reakciám súvisiacim s infúziou, môže sa podávanie kortikosteroidov po injekcii (s výnimkou kortikosteroidov, ktoré sú súčasťou základného režimu) ukončiť.

U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze sa má navyše zvážiť použitie liekov po injekcii vrátane krátko a dlhodobý pôsobiacich bronchodilatancií a inhalačných kortikosteroidov. Po prvých štyroch injekciách, ak pacient nezaznamená žiadnu vážnejšiu reakciu súvisiacu s infúziou, sa podľa uváženia lekára podávanie týchto inhalačných liekov po injekcii môže ukončiť.

Profylaxia pred reaktiváciou vírusu herpes zoster

Na prevenciu reaktivácie vírusu herpes zoster sa má zvážiť antivírusová profylaxia.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Na základe analýz populačnej farmakokinetiky nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie pečene. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úpravy dávky sa nepovažujú za potrebné (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť DARZALEXU u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Telesná hmotnosť (> 120 kg)

Skúmal sa len obmedzený počet pacientov s telesnou hmotnosťou > 120 kg používajúcich konštantnú dávku (1 800 mg) DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu a účinnosť u týchto pacientov nebola stanovená. V súčasnosti nemôže byť odporučená úprava dávky na základe telesnej hmotnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Subkutánnu formu DARZALEXU nie je určená na intravenózne podanie a má sa podávať iba subkutánnou injekciou s použitím určených dávok. Pri odoberaní DARZALEXU z injekčnej liekovky používajte správnu techniku. Aby ste znížili riziko preniknutia zátky, vyhnite sa používaniu prenosových ihli s veľkým priemerom alebo s tupým hrotom alebo viacnásobnému prepichnutiu zátky. Osobitné opatrenia pred podaním, pozri časť 6.6.

Hypodermickú injekčnú ihlu alebo subkutánnu infúznú súpravu pripojte k injekčnej striekačke tesne pred podaním injekcie, aby sa predišlo možnému upchatiu ihly.

Podajte 15 ml DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu do podkožného tkaniva brucha približne 7,5 cm napravo alebo naľavo od pupka počas približne 3 – 5 minút. Nepodávajte DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu do iných častí tela, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Miesta podania injekcie sa majú pri nasledujúcich injekciách striedať.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu sa nikdy nemá podávať do oblastí, kde je koža červená, s podliatinami, citlivá, tvrdá, ani do oblastí, kde sú jazvy.

Ak pacient pociťuje bolesť, zastavte alebo spomaľte rýchlosť podávania. V prípade, že sa bolesť nezmierni spomalením rýchlosti podávania injekcie, môže sa na podanie zvyšnej dávky zvoliť druhé miesto na opačnej strane brucha.

Počas liečby DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu nepodávajte iné lieky na subkutánne použitie do rovnakého miesta ako DARZALEX.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu môže spôsobiť silné a/alebo závažné reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaktických reakcií. V klinických štúdiách sa reakcie súvisiace s infúziou vyskytli približne u 8,5 % (134/1 573) pacientov. Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou sa vyskytla po prvej injekcii a bola 1. až 2. stupňa. Reakcie súvisiace s infúziou vyskytujúce sa pri následných injekciách boli pozorované u 1 % pacientov (pozri časť 4.8).

Medián času do nástupu reakcií súvisiacich s infúziou po injekcii DARZALEXU bol 3,3 hodiny (rozsah 0,08 – 83 hodín). Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou sa vyskytla v deň liečby. Oneskorené reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 1 % pacientov.

Medzi prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu patriť respiračné príznaky, ako je upchatý nos, kašeľ, podráždenie hrdla, alergická rinitída, sipot pri dýchaní, ako aj pyrexia, bolesť na hrudi, svrbenie, triaška, vracanie, nevoľnosť, hypotenzia a rozmazané videnie. Vyskytli sa aj závažné reakcie vrátane bronchospazmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenzie, tachykardie a očných nežiaducich reakcií (vrátane choroidálnej efúzie, akútnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom) (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť liečení antihistaminikami, antipyretikami a kortikosteroidmi a majú byť monitorovaní a poučení v súvislosti s reakciami súvisiacimi s infúziou, najmä počas podávania prvej a druhej injekcie a po ich podaní. U pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom sa má zvážiť premedikácia inhibítormi leukotriénu v 1. deň 1. cyklu. Ak sa vyskytne anafylaktická reakcia alebo život ohrozujúca (4. stupeň) reakcia, má sa ihneď začať s poskytovaním vhodnej zdravotnej starostlivosti. Liečba DARZALEXOM sa má ihneď a natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2 a 4.3).

Na zníženie rizika oneskorených reakcií súvisiacich s infúziou sa majú po injekcii DARZALEXU podať všetkým pacientom perorálne kortikosteroidy (pozri časť 4.2). U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v anamnéze môže byť potrebné po injekcii použiť ďalšie lieky na liečbu respiračných komplikácií. U pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa má zvážiť použitie liekov po injekcii (napr. bronchodilatanciá s krátkodobým a dlhodobým účinkom a inhalačné kortikosteroidy). Ak sa objavia očné príznaky, prerušte infúziu DARZALEXU a pred opätovnou liečbou DARZALEXOM vyžiadajte okamžité oftalmologické vyšetrenie (pozri časť 4.2).

Neutropénia/Trombocytopénia

DARZALEX môže zvýšiť neutropéniu a trombocytopéniu indukovanú základnou liečbou (pozri časť 4.8).

Počas liečby sa má pravidelne monitorovať počet krviniek podľa výrobcom uvádzanej informácie o predpisovaní lieku v základnom režime. U pacientov s neutropéniou sa majú monitorovať prejavy infekcie. Môže sa vyžadovať oddialenie podávania DARZALEXU, aby sa umožnilo obnovenie počtu krviniek. U pacientov s nižšou telesnou hmotnosťou, ktorí dostávali subkutánnu formu DARZALEXU, bola pozorovaná vyššia miera výskytu neutropénie; to však nebolo spojené s vyššou mierou výskytu závažných infekcií. Neodporúča sa zníženie dávky DARZALEXU. Zvážte podpornú liečbu transfúziami alebo rastovými faktormi.

Interferencia s nepriamym antiglobulínovým testom (nepriamy Coombsov test)

Daratumumab sa viaže na CD38, ktorý sa v nízkych hladinách nachádza na červených krvinkách a môže viesť k pozitívnemu nepriamemu Coombsovmu testu. Daratumumabom sprostredkovaný

pozitívny nepriamy Coombsov test môže pretrvávať po dobu až 6 mesiacov po poslednom podaní daratumumabu. Je potrebné vedieť, že daratumumab naviazaný na červené krvinky môže maskovať detekciu protilátok proti menším antigénom v sére pacienta. Stanovenie pacientovej krvnej skupiny AB0 a Rh nie je ovplyvnené.

Pred začatím liečby daratumumabom sa má urobiť typizácia a skrining pacienta. Pred začatím liečby daratumumabom možno podľa miestnej praxe zvážiť fenotypizáciu. Genotypizácia červených krviniek nie je ovplyvnená daratumumabom a môže sa uskutočniť kedykoľvek.

V prípade plánovanej transfúzie krvi sa má transfúzne centrum upovedomiť o tejto interferencii s nepriamym antiglobulínovým testom (pozri časť 4.5). Ak je potrebná urgentná transfúzia, môže sa podať „non-cross-matched“, AB0/RhD kompatibilná krv podľa praxe miestnej krvnej banky.

Interferencia so stanovením kompletnej odpovede

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka založená na IgG kappa, ktorú možno detegovať elektroforézou (SPE) aj imunofixáciou (IFE) bielkovín séra používanými pri klinickom monitorovaní endogénneho M-proteínu (pozri časť 4.5). Táto interferencia môže ovplyvniť stanovenie kompletnej odpovede a progresie ochorenia u niektorých pacientov s proteínom myelómu IgG kappa.

Reaktivácia vírusu hepatitídy B (HBV)

U pacientov liečených DARZALEXOM bola hlásená reaktivácia vírusu hepatitídy B, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami. Pred začatím liečby DARZALEXOM sa má u všetkých pacientov urobiť vyšetrenie na HBV.

U pacientov s výsledkom pozitívnej sérológie na HBV sledujte klinické a laboratórne prejavy reaktivácie HBV počas liečby DARZALEXOM a najmenej 6 mesiacov po jej ukončení. Pacientov liečte podľa aktuálnych klinických odporúčaní. Ak je to klinicky indikované, poraďte sa s odborníkom na ochorenie hepatitídy.

U pacientov, u ktorých nastane reaktivácia HBV počas liečby DARZALEXOM, liečbu DARZALEXOM prerušte a začnite s vhodnou liečbou. Pokračovanie v liečbe DARZALEXOM u pacientov, u ktorých je reaktivácia HBV dostatočne pod kontrolou, sa má konzultovať s lekármi so skúsenosťami s liečbou HBV.

Telesná hmotnosť (> 120 kg)

Existuje možnosť zníženej účinnosti DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu u pacientov s telesnou hmotnosťou > 120 kg (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI, hereditary fructose intolerance) nesmie byť podaný tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Vzhľadom na to, že IgG1κ je monoklonálna protilátka, nie je pravdepodobné, že renálne vylučovanie a metabolizmus intaktného daratumumabu sprostredkovaný hepatálnymi enzýmami budú predstavovať hlavné cesty eliminácie. V podstate sa neočakáva, že obmeny enzýmov metabolizujúcich liek ovplyvnia elimináciu daratumumabu. Vďaka vysokej afinite na špecifický epitop na CD38 sa neočakáva, že daratumumab ovplyvní enzýmy metabolizujúce liečivá.

Klinické farmakokinetické hodnotenia s daratumumabom v intravenóznei alebo subkutánnej forme a lenalidomidom, pomalidomidom, talidomidom, bortezomibom, melfalanom, prednizónom, karfilzomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom nepreukázali žiadne klinicky významné liekové interakcie medzi daratumumabom a týmito liekmi s malou molekulou.

Interferencia s nepriamym antiglobulínovým testom (nepriamy Coombsov test)

Daratumumab sa viaže na CD38 na červených krvinkách a interferuje s testovaním kompatibility, vrátane skríningu protilátok a krížovej skúšky (pozri časť 4.4). Metódy zmiernenia interferencie daratumumabu zahŕňajú pridanie ditiotreitolu (DTT) k reagensu červených krviniek, aby sa znemožnila väzba daratumumabu, alebo iné lokálne validované metódy. Vzhľadom na to, že systém krvnej skupiny Kell je tiež citlivý na ošetrovanie pomocou DTT, po vylúčení alebo identifikácii alogénnych protilátok pomocou DTT by sa mala podať Kell-negatívna jednotka. Možno tiež zvážiť fenotypizáciu alebo genotypizáciu (pozri časť 4.4).

Interferencia s elektroforézou a imunofixáciou bielkovín séra

Daratumumab môže byť detegovaný elektroforézou (SPE) a imunofixáciou (IFE) bielkovín séra, skúškami používanými na monitorovanie monoklonálnych imunoglobulínov (M proteín) ochorenia. Môže to viesť k falošne pozitívnym výsledkom skúšky SPE a IFE u pacientov s proteínom myelómu IgG kappa, čím sa ovplyvní počiatočné hodnotenie kompletnej odpovede podľa kritérií International Myeloma Working Group (IMWG). U pacientov s pretrvávajúcou veľmi dobrou čiastočnou odpoveďou, kde je podozrenie na interferenciu s daratumumabom, zvážte použitie validovanej IFE skúšky špecifickej pre daratumumab na rozlíšenie daratumumabu od akéhokoľvek zostávajúceho endogénneho M proteínu v sére pacienta, aby sa uľahčilo stanovenie kompletnej odpovede.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v plodnom veku/antikoncepcia

Ženy v plodnom veku majú užívať účinnú antikoncepciu počas liečby daratumumabom a 3 mesiace po jej ukončení.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití daratumumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). DARZALEX sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa daratumumab vylučuje do mlieka ľudí.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu DARZALEXOM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje, ktoré by stanovili možné účinky daratumumabu na fertilitu u mužov alebo žien (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

DARZALEX nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov užívajúcich daratumumab však bola hlásená únava, čo sa má vziať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie daratumumabu (intravenózna alebo subkutánna forma) akéhokoľvek stupňa ($\geq 20\%$ pacientov) podávaného ako monoterapia alebo kombinovaná liečba, boli reakcie súvisiace s infúziou, únava, nauzea, hnačka, zápcha, pyrexia, kašeľ, neutropénia, trombocytopénia, anémia, periférny edém, periférna neuropatia, infekcia horných dýchacích ciest, muskuloskeletálna bolesť a COVID-19. Závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia, bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, sepsa, pľúcny edém, chrípka, pyrexia, dehydratácia, diareja, atriálna fibrilácia a synkopa.

Bezpečnostný profil subkutánnej formy DARZALEXU bol podobný profilu intravenózne formy s výnimkou nižšej miery reakcií súvisiacich s infúziou. V štúdií fázy III MMY3012 bola neutropénia jedinou nežiaducou reakciou hlásenou s $\geq 5\%$ vyššou frekvenciou pre subkutánnu formu DARZALEXU v porovnaní s intravenóznym daratumumabom (3. alebo 4. stupeň: 13 % verzus 8 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 9 sumarizuje nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich subkutánnu formu DARZALEXU alebo intravenóznou formu daratumumabu.

Údaje reflektujú expozíciu subkutánnej forme DARZALEXU (1 800 mg) u 1 187 pacientov s mnohopočetným myelómom (MM). Údaje zahŕňajú 260 pacientov z aktívne kontrolovanej štúdie fázy III (štúdia MMY3012), ktorí dostávali DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu v monoterapii, 149 pacientov z aktívne kontrolovanej klinickej štúdie fázy III (MMY3013), ktorí dostávali subkutánnu formu DARZALEXU v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom (D-Pd), 351 pacientov z aktívne kontrolovanej klinickej štúdie fázy III (MMY3014), ktorí dostávali subkutánnu formu DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd) a 197 novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom, u ktorých nebola plánovaná transplantácia ako počiatočná liečba alebo ktorí neboli vhodní na transplantáciu, z aktívne kontrolovanej štúdie fázy III (MMY3019), ktorí dostávali subkutánnu DARZALEX v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd). Údaje reflektujú aj tri otvorené klinické štúdie, v ktorých pacienti dostávali DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu v monoterapii (N = 31, MMY1004 a MMY1008), a MMY2040, v ktorej pacienti dostávali DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (D-VMP, n = 67), lenalidomidom a dexametazónom (D-Rd, n = 65) alebo bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd, n = 67). Údaje odrážajú expozíciu 193 pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu z randomizovanej štúdie fázy III (SMM3001), v ktorej pacienti dostávali subkutánnu formu DARZALEXU ako monoterapiu. Okrem toho údaje reflektujú expozíciu 193 pacientov s novodiagnostikovanou AL amyloidózou z aktívne kontrolovanej štúdie fázy III (štúdia AMY3001), v ktorej pacienti dostávali subkutánnu formu DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom (D-VCd).

Údaje o bezpečnosti reflektujú aj expozíciu intravenóznemu daratumumabu (16 mg/kg) u 2 324 pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane 1 910 pacientov, ktorí dostávali intravenózný daratumumab v kombinácii so základnými režimami, a 414 pacientov, ktorí dostávali daratumumab ako monoterapiu. Zahrnuté sú tiež postmarketingové nežiaduce reakcie.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 9: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane tlejúceho mnohopočetného myelómu s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu a pacientov s AL amyloidózou liečených intravenóznym daratumumabom alebo subkutánnym daratumumabom

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia	Incidenčia (%)	
			Všetky stupne	3. – 4. stupeň
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest ^a	Veľmi časté	46	3
	COVID-19 ^{a, g}		23	6
	Pneumónia ^a		19	11
	Bronchitída ^a		14	1
	Infekcia močových ciest	Časté	7	1
	Sepsa ^a		4	4
	Cytomegalovírusová infekcia ^a	Menej časté	< 1	< 1 [#]
	Reaktivácia vírusu hepatitídy B ^a		< 1	< 1
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia ^a	Veľmi časté	42	36
	Trombocytopénia ^a		30	18
	Anémia ^a		26	11
	Lymfopénia ^a		12	10
	Leukopénia ^a		11	6
Poruchy imunitného systému	Hypogamaglobulinémia ^a	Časté	3	< 1 [#]
	Anafylaktická reakcia ^b	Zriedkavé	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia ^a	Veľmi časté	10	3
	Znížená chuť do jedla		10	< 1
	Hyperglykémia	Časté	6	3
	Hypokalcémia		6	1
	Dehydratácia		2	1 [#]
Psychické poruchy	Nespavosť	Veľmi časté	17	1 [#]
Poruchy nervového systému	Periférna neuropatia	Veľmi časté	31	4
	Bolesť hlavy		11	< 1 [#]
	Závrat	Časté	9	< 1 [#]
	Parestézia		9	< 1
	Synkopa		3	2 [#]
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia	Časté	4	1
Poruchy ciev	Hypertenzia ^a	Časté	9	4
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ ^a	Veľmi časté	22	< 1 [#]
	Dyspnoe ^a		18	2
	Plúcny edém ^a	Časté	1	< 1
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	Veľmi časté	33	5
	Zápcha		28	1
	Nevolnosť		22	1 [#]
	Bolesť brucha ^a		14	1
	Vracanie		13	1 [#]
	Pankreatitída ^a	Časté	1	< 1
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Veľmi časté	12	1 [#]
	Svrbenie	Časté	6	< 1 [#]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Muskuloskeletálna bolesť ^{a, h}	Veľmi časté	35	3
	Artralgia		14	1
	Svalové kŕče		12	< 1 [#]

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté	24	4
	Periférny edém ^a		24	1
	Horúčka		22	1
	Asténia		19	2
	Reakcie v mieste podania injekcie ^{d,e}		10	0
	Zimnica	Časté	8	< 1 [#]
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou ^c			
	Daratumumab intravenóznym ^f	Veľmi časté	39	5
	Daratumumab subkutánnym ^e	Časté	9	1

[#] Žiadna reakcia 4. stupňa.

^a Označuje zoskupenie termínov.

^b Na základe postmarketingových nežiaducich reakcií.

^c Reakcie súvisiace s infúziou zahŕňajú termíny určené skúšajúcimi za súvisiace s infúziou/injekciou daratumumabu.

^d Reakcie v mieste podania injekcie zahŕňajú termíny určené skúšajúcimi za súvisiace s injekciou daratumumabu.

^e Frekvencia založená iba na štúdiách so subkutánnym daratumumabom (N = 1 573).

^f Frekvencia založená iba na štúdiách s intravenóznym daratumumabom (N = 2 324).

^g Incidencia je založená na podskupine pacientov, ktorí dostali aspoň jednu dávku v štúdiu 01. februára 2020 (začiatok pandémie COVID-19) alebo po tomto dátume, zo štúdií MMY3003, MMY3006, MMY3008 a MMY3013 a všetkých pacientov liečených daratumumabom zo štúdií MMY3014, MMY3019 a SMM3001 (N = 1 177).

^h Muskuloskeletálna bolesť zahŕňa bolesť chrbta, bolesť boku, bolesť slabín, muskuloskeletálnu bolesť na hrudníku, muskuloskeletálnu bolesť, muskuloskeletálnu stuhnutosť, myalgiu, bolesť krku, nekardiálnu bolesť na hrudníku a bolesť končatín.

Poznámka: Na základe výsledkov 3 897 pacientov s mnohopočetným myelómom a AL amyloidózou liečených intravenóznym daratumumabom alebo subkutánnym daratumumabom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách (monoterapia a kombinované terapie; N = 1 573) so subkutánnou formou DARZALEXU bola incidencia reakcií súvisiacich s infúziou akéhokoľvek stupňa 7,5 % pri prvej injekcii DARZALEXU (1 800 mg, 1. týždeň); 0,5 % pri injekcii v 2. týždni a 1,3 % pri nasledujúcich injekciách. Reakcie súvisiace s infúziou 3. a 4. stupňa boli pozorované u 0,8 % a u 0,1 % pacientov v uvedenom poradí.

Medzi prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu patriť respiračné príznaky, ako je upchatý nos, kašeľ, podráždenie hrdla, alergická rinitída, sipot pri dýchaní, ako aj pyrexia, bolesť na hrudi, svrbenie, triaška, vracanie, nevoľnosť, rozmazané videnie a hypotenzia. Vyskytli sa aj závažné reakcie vrátane bronchospazmu, hypoxie, dyspnoe, hypertenzie, tachykardie a očných nežiaducich reakcií (vrátane choroidálnej efúzie, akútnej myopie a akútneho glaukómu s uzavretým uhlom) (pozri časť 4.4).

Reakcie v mieste podania injekcie

V klinických štúdiách (N = 1 573) so subkutánnou formou DARZALEXU bola incidencia reakcie v mieste podania injekcie akéhokoľvek stupňa 10,2 %. Nevyskytli sa žiadne reakcie v mieste podania injekcie 3. alebo 4. stupňa. Najčastejšia (> 1 %) reakcia v mieste podania injekcie bol erytém a vyrážka.

Infekcie

U pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali daratumumab v monoterapii, bola celková incidencia infekcií v skupine so subkutánnou formou DARZALEXU (52,9 %) a v skupine s intravenóznym daratumumabom (50,0 %) podobná. Infekcie 3. alebo 4. stupňa sa vyskytovali medzi subkutánnou formou DARZALEXU (11,7 %) a intravenóznym daratumumabom (14,3 %) s podobnou frekvenciou. Väčšina infekcií bola zvládnuteľná a zriedkavo viedli k prerušeniu liečby. Pneumónia bola najčastejšie hlásenou infekciou 3. alebo 4. stupňa a naprieč štúdiami. V aktívne kontrolovaných

štúdiách sa ukončenie liečby z dôvodu infekcií vyskytlo u 1 – 4 % pacientov. Fatálne infekcie boli predovšetkým v dôsledku pneumónie a sepsy.

U pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali intravenóznú kombinovanú terapiu daratumumabom, bolo hlásené nasledovné:

Infekcie 3. alebo 4. stupňa:

Štúdie s pacientmi s relabujúcim/refraktérnym ochorením: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %).

Štúdie s pacientmi s novodiagnostikovaným ochorením: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; DVTd: 22 %, VTd: 20 %.

Infekcie 5. stupňa (fatálne):

Štúdie s pacientmi s relabujúcim/refraktérnym ochorením: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Štúdie s pacientmi s novodiagnostikovaným ochorením: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %

U pacientov s mnohopočetným myelómom liečených kombinovanou liečbou so subkutánnou formou DARZALEXU bolo hlásené nasledovné:

Infekcie 3. alebo 4. stupňa: DPd: 28 %, Pd: 23 %; D-VRd (vhodní na transplantáciu): 35 %, VRd (vhodní na transplantáciu): 27 %; D-VRd (nevhodní na transplantáciu): 40 %, VRd (nevhodní na transplantáciu): 32 %

Infekcie 5. stupňa (fatálne): DPd: 5 %, Pd: 3 %; D-VRd (vhodní na transplantáciu): 2 %, VRd (vhodní na transplantáciu): 3 %; D-VRd (nevhodní na transplantáciu): 8 %, VRd (nevhodní na transplantáciu): 6 %

Vysvetlivky: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; Pd = pomalidomid-dexametazón; VMP = bortezomib-melfalan-prednizón; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazón; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazón.

U pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu dostávajúcej subkutánnu formu DARZALEXU v monoterapii boli hlásené:

Infekcie 3. alebo 4. stupňa: subkutánnu formu DARZALEXU: 16 %

Infekcie 5. stupňa: subkutánnu formu DARZALEXU: 1 %

U pacientov s AL amyloidózou liečených kombinovanou liečbou so subkutánnou formou DARZALEXU bolo hlásené nasledovné:

Infekcie 3. alebo 4. stupňa: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Infekcie 5. stupňa: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Vysvetlivky: D = daratumumab; VCd = bortezomib-cyklofosfamid-dexametazón

Hemolýza

Existuje teoretické riziko hemolýzy. V klinických štúdiách a postmarketingových údajoch o bezpečnosti sa bude tento bezpečnostný signál neustále sledovať.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti a kardiomyopatia súvisiace s AL amyloidózou

Väčšina pacientov v štúdií AMY3001 mala na začiatku kardiomyopatiu súvisiacu s AL amyloidózou (D-VCd 72 % verzus VCd 71 %). Poruchy srdca a srdcovej činnosti 3. alebo 4. stupňa sa vyskytli u 11 % pacientov s D-VCd v porovnaní s 10 % pacientov s VCd, zatiaľ čo závažné poruchy srdca a srdcovej činnosti sa vyskytli u 16 % pacientov s D-VCd oproti 13 % pacientov s VCd. Závažné poruchy srdca a srdcovej činnosti vyskytujúce sa u ≥ 2 % pacientov zahŕňali zlyhanie srdca (D-VCd 6,2 % oproti VCd 4,3 %), zastavenie srdca (D-VCd 3,6 % oproti VCd 1,6 %) a atriálnu fibriláciu (D-VCd 2,1 % oproti VCd 1,1 %). Všetci pacienti s D-VCd, u ktorých sa vyskytli závažné alebo fatálne poruchy srdca a srdcovej činnosti, mali na začiatku liečby kardiomyopatiu súvisiacu s AL amyloidózou. Pri porovnaní frekvencie porúch srdca a srdcovej činnosti medzi oboma liečenými skupinami je potrebné vziať do úvahy dlhší medián trvania liečby v skupine s D-VCd v porovnaní so skupinou s VCd (9,6 mesiaca oproti 5,3 mesiaca). Miera incidencie upravená podľa expozície (počet pacientov v riziku s udalosťou na 100 pacientomesiacov) všetkých porúch srdca a srdcovej činnosti 3. alebo 4. stupňa (1,2 oproti 2,3), zlyhania srdca (0,5 oproti 0,6), zastavenia srdca (0,1 oproti 0,0) a atriálnej fibrilácie (0,2 oproti 0,1) boli v skupine s D-VCd a v skupine s VCd porovnateľné.

Pri mediáne sledovania 11,4 mesiaca boli celkovo úmrtia (D-VCd 14 % oproti VCd 15 %) v štúdiu AMY3001 primárne spôsobené kardiomyopatiou súvisiacou s AL amyloidózou v oboch liečebných skupinách.

Iné osobitné populácie

V štúdiu fázy III MMY3007, ktorá porovnávala liečbu D-VMP s liečbou VMP u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú vhodní na transplantáciu autológnych kmeňových buniek, bezpečnostná analýza podskupiny pacientov s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) bola v súlade s celkovou populáciou (pozri časť 5.1).

Starší pacienti

Z 4 553 pacientov, ktorí dostávali odporúčanú dávku DARZALEXU (n = 1 615 subkutánne, n = 2 938 intravenózne) bolo 38 % vo veku 65 až menej ako 75 rokov a 15 % vo veku 75 rokov a viac. Na základe veku neboli pozorované celkovo žiadne rozdiely v účinnosti. U starších pacientov bol vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií v porovnaní s mladšími pacientmi. U pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom (n = 1 976) sa najčastejšie závažné nežiaduce reakcie ako pneumónia a sepsa vyskytli častejšie u starších pacientov (≥ 65 rokov). U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí neboli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (n = 777), bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou pneumónia, ktorá sa vyskytla častejšie u starších pacientov (≥ 75 rokov). U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí boli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (n = 351), bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou, ktorá sa častejšie vyskytovala u starších pacientov (≥ 65 rokov), pneumónia. U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, u ktorých nebola plánovaná transplantácia ako počiatočná liečba alebo ktorí neboli vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (n = 197), bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou, ktorá sa častejšie vyskytovala u starších pacientov (≥ 65 rokov), pneumónia. U pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu (n = 193) bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou, ktorá sa častejšie vyskytovala u starších pacientov (≥ 65 rokov), pneumónia. U pacientov s novodiagnostikovanou AL amyloidózou (n = 193) bola najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou, ktorá sa častejšie vyskytovala u starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov), pneumónia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

Z klinických štúdií nie sú s predávkovaním žiadne skúsenosti.

Liečba

Proti predávkovaniu daratumumabom nie je známe žiadne špecifické antidotum. V prípade predávkovania sa majú u pacienta sledovať prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a ihneď sa musí zaviesť náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FC01.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu obsahuje rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu (rHuPH20). rHuPH20 účinkuje lokálne a prechodne a spôsobuje degradáciu hyaluronanu ((HA), prírodne sa vyskytujúceho glykoaminoglykán, ktorý sa nachádza v tele) v extracelulárnej matrix subkutánneho priestoru štiepením väzby medzi dvoma cukrami (N-acetylglukozamín a kyselina glukurónová), ktoré obsahujú HA. rHuPH20 má eliminačný polčas na pokožke menej ako 30 minút. Hladiny hyaluronanu v subkutánnom tkanive sa vrátia do normálu do 24 až 48 hodín vďaka rýchlej biosyntéze hyaluronanu.

Mechanizmus účinku

Daratumumab je ľudská monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 κ , ktorá sa viaže na proteín CD38, ktorý sa exprimuje na povrchu buniek pri rôznych hematologických malignitách vrátane klonálnych plazmatických buniek pri mnohopočetnom myelóme a AL amyloidóze, ako aj na iných typoch buniek a tkanív v rôznych mierach. Proteín CD38 má mnohopočetné funkcie, ako napríklad receptorom sprostredkovaná adhézia, prenos signálu a enzýmová aktivita.

Preukázalo sa, že daratumumab silno inhibuje *in vivo* rast nádorových buniek exprimujúcich CD38. Na základe štúdií *in vitro* môže daratumumab využívať mnohopočetné efektorové funkcie, čo vedie k imunitne sprostredkovanej smrti nádorových buniek. Tieto štúdie naznačujú, že daratumumab môže indukovať lýzu nádorových buniek u malignít exprimujúcich CD38 prostredníctvom na komplemente závislej cytotoxicite, na protilátkach závislej bunkami sprostredkovanej cytotoxicite a na protilátkach závislej bunkovej fagocytóze. Podskupina myeloidných supresorových buniek (CD38 + MDSC), regulačných T buniek (CD38 + T_{regs}) a B buniek (CD38 + B_{regs}) je znížená lýzou buniek sprostredkovanou daratumumabom. Je známe, že v závislosti od štádia vývoja a úrovne aktivácie exprimujú CD38 aj T bunky (CD3+, CD4+ a CD8+). Pri liečbe daratumumabom boli v periférnej krvi a kostnej dreni pozorované významné nárasty absolútnych počtov T buniek CD4+ a CD8+ a percentuálny podiel lymfocytov. Sekvenovanie DNA receptora T buniek navyše potvrdilo, že klonalita T buniek bola pri liečbe daratumumabom zvýšená, čo poukazuje na imunomodulačné účinky, ktoré môžu prispieť ku klinickej odpovedi.

Daratumumab *in vitro* indukoval apoptózu po zosieťovaní („cross-linking“) sprostredkovanom Fc fragmentom. Daratumumab navyše moduloval enzýmovú aktivitu CD38 inhibovaním cyklázovej enzýmovej aktivity a stimulovaním hydrolázovej aktivity. Klinický význam týchto *in vitro* účinkov a dôsledky pre rast nádoru nie sú dobre známe.

Farmakodynamické účinky

Počty prirodzených zabijakov (NK, z angl. natural killer) a T buniek

Je známe, že bunky NK exprimujú vysoké hladiny CD38 a sú citlivé na lýzu buniek sprostredkovanú daratumumabom. Pri liečbe daratumumabom sa pozorovalo zníženie absolútneho počtu a percenta všetkých NK buniek (CD16+CD56+) a aktivovaných (CD16+CD56^{dim}) NK buniek v periférnej krvi a kostnej dreni. Východiskové hladiny NK buniek však nepreukázali súvislosť s klinickou odpoveďou.

Imunogenita

U pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu a AL amyloidózou liečených subkutánnym daratumumabom v klinických štúdiách v monoterapii a s kombinovanou liečbou sa u menej ako 1 % pacientov vyvinuli protilátky proti daratumumabu, ktoré sa objavili pri liečbe, a 8 pacientov bolo pozitívne testovaných na neutralizačné protilátky.

U pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu a s AL amyloidózou bola incidencia anti-HuPH20 protilátok vznikajúcich počas liečby 8,9 % (133/1 491) u pacientov, ktorí dostali subkutánnu formu DARZALEXU v monoterapii alebo kombinovanú liečbu so subkutánnou formou DARZALEXU, a 1 pacient bol pozitívne testovaný na neutralizačné protilátky. Zdá sa, že anti-rHuPH20 protilátky neovplyvňujú expozície daratumumabu. Klinický význam vývoja antidaratumumabových alebo anti-rHuPH20 protilátok po liečbe subkutánnou formou DARZALEXU nie je známy.

Klinické skúsenosti s DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu (subkutánnu formu)

Monoterapia – relabujúci/refraktérny mnohopočetný myelóm

MMY3012, otvorená, randomizovaná štúdia noninferiority fázy III, porovnávala účinnosť a bezpečnosť liečby DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu (1 800 mg) oproti intravenóznemu (16 mg/kg) daratumumabu u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali najmenej 3 predchádzajúce línie liečby vrátane proteazómového inhibítora (PI) a imunomodulátora (IMiD) alebo ktorí boli refraktérni na proteazómový inhibítor aj na imunomodulátor. Liečba pokračovala až do neprijateľnej toxicity alebo progresie ochorenia.

Celkovo bolo randomizovaných 522 pacientov: 263 do skupiny so subkutánnou formou DARZALEXU a 259 do skupiny s intravenóznym daratumumabom. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Stredný vek pacientov bol 67 rokov (rozpätie: 33 – 92 rokov); 55 % boli muži a 78 % boli belosi. Stredná hmotnosť pacienta bola 73 kg (rozpätie: 29 – 138 kg). Stredná hodnota počtu predchádzajúcich línií liečby, ktoré pacienti dostali, bola 4. Celkovo 51 % pacientov malo predchádzajúcu autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT, autologous stem cell transplant), 100 % pacientov bolo predtým liečených PI aj IMiD a väčšina pacientov bola refraktérna na predchádzajúcu systémovú liečbu, vrátane PI aj IMiD (49 %).

Štúdia splnila svoje koprímárne cieľové ukazovatele celkovej miery odpovede (ORR, overall response rate) podľa kritérií odpovede IMWG (tabuľka 10) a maximálnej hodnoty C_{trough} v 1. deň 3. cyklu pred podaním dávky (pozri časť 5.2).

Tabuľka 10: Kľúčové výsledky štúdie MMY3012		
	Subkutánny daratumumab (N = 263)	Intravenózný daratumumab (N = 259)
Primárny cieľový ukazovateľ		
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % IS (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Pomer miery odpovedí (95 % IS) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
CR alebo lepšie, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundárny cieľový ukazovateľ		
Miera reakcie súvisiacej s infúziou, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Prežitie bez progresie, mesiace		
Medián (95 % IS)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Pomer rizika (95 % IS)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b p-hodnota < 0,0001 z Farringtonovho-Manningovho testu pre hypotézu non-inferiority.

^c Založené na populácii na hodnotenie bezpečnosti. p-hodnota < 0,0001 z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

Po mediáne sledovania 29,3 mesiaca, medián OS bol 28,2 mesiaca (95 % IS: 22,8; NE) v skupine so subkutánnou formou DARZALEXU a 25,6 mesiaca (95 % IS: 22,1, NE) v skupine s intravenóznym daratumumabom.

Výsledky bezpečnosti a znášanlivosti, a to aj u pacientov s nižšou hmotnosťou, boli v súlade so známym bezpečnostným profilom pre subkutánnu formu DARZALEXU a intravenózne daratumumab.

Výsledky z modifikovaného CTSQ dotazníka, čo je dotazník o výsledkoch hlásaných pacientom, ktorým sa hodnotí spokojnosť pacienta s liečbou, preukázali, že pacienti, ktorí dostávali subkutánnu formu DARZALEXU, boli s liečbou spokojnejší v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali intravenózne daratumumab. Otvorené štúdie však podliehajú zaujatosti.

Kombinované terapie pri mnohopočetnom myelóme

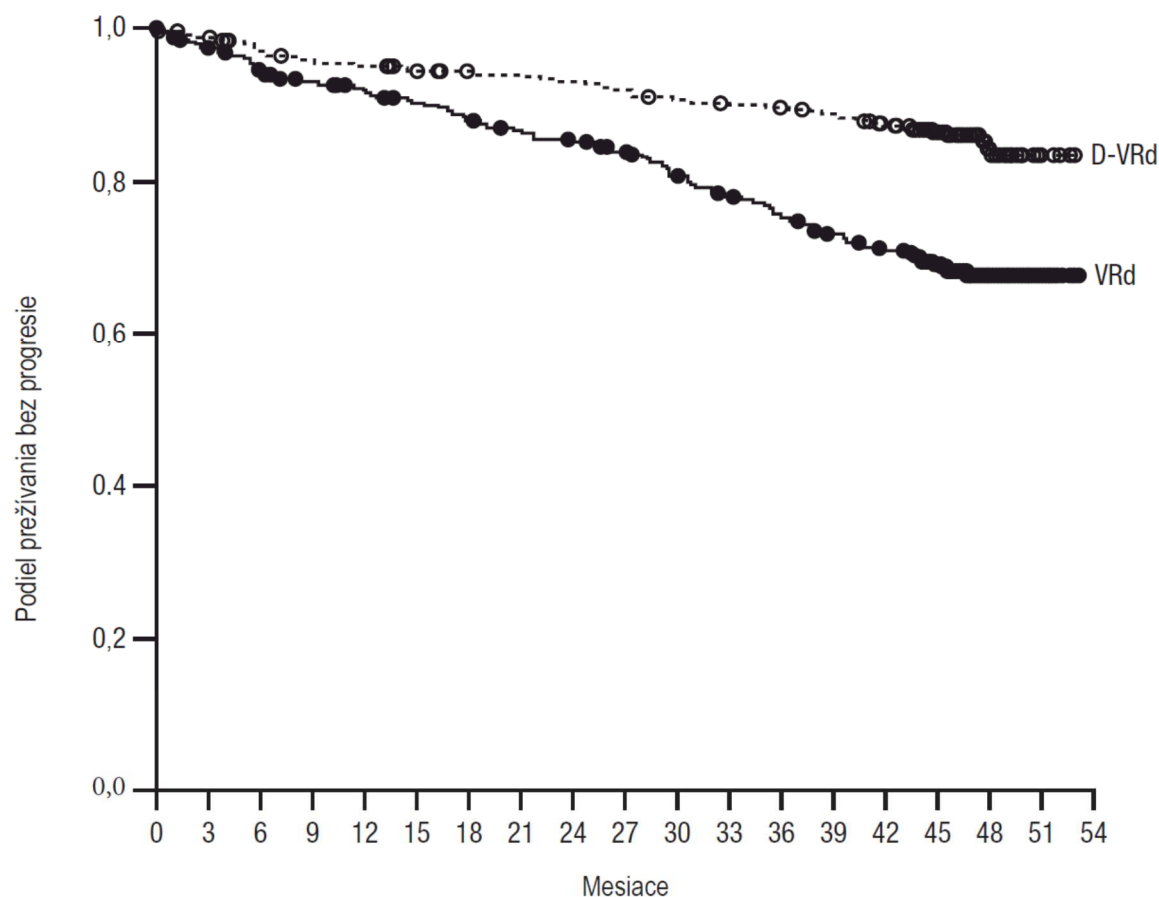
Kombinovaná liečba bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (VRd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí sú vhodní na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT)

Štúdia MMY3014 bola otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, v ktorej sa porovnávala indukčná a konsolidačná liečba subkutánnou formou DARZALEXU (1 800 mg) v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd), po ktorej nasledovala udržiavacia liečba DARZALEXOM v kombinácii s lenalidomidom, s liečbou bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (VRd), po ktorej nasledovala udržiavacia liečba lenalidomidom, u pacientov vo veku 70 rokov a mladších s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vhodných na ASCT až do zdokumentovanej progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pred liečbou bol povolený núdzový krátky cyklus kortikosteroidov (ekvivalent dexametazónu 40 mg/deň počas maximálne 4 dní). Pacienti dostávali subkutánnu formu DARZALEXU (1 800 mg) podávanú subkutánne jedenkrát týždenne (1., 8., 15. a 22. deň) počas 1. – 2. cyklu a následne jedenkrát za dva týždne (1. a 15. deň) počas 3. – 6. cyklu. Ako udržiavaciu liečbu (7. cyklus a ďalšie) dostávali pacienti subkutánnu formu DARZALEXU (1 800 mg) jedenkrát za štyri týždne. Pacienti, u ktorých sa dosiahla negativita MRD, ktorá sa udržala 12 mesiacov, a boli liečení udržiavacou liečbou najmenej 24 mesiacov, ukončili liečbu subkutánnou formou DARZALEXU (1 800 mg). Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou (s. c.) v dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 28-dňových (4-týždňových) cyklov od 1. do 6. cyklu. Lenalidomid sa podával perorálne v dávke 25 mg denne v 1. až 21. deň počas 1. až 6. cyklu. Ako udržiavaciu liečbu (7. cyklus a ďalšie) dostávali pacienti 10 mg lenalidomidu denne v 1. – 28. deň (nepretržite) každého cyklu až do zdokumentovanej progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Dexametazón (perorálny alebo intravenózne) sa podával v dávke 40 mg v 1. – 4. deň a v 9. – 12. deň 1. – 6. cyklu. V dňoch injekcie subkutánnej formy DARZALEXU (1 800 mg) bola dávka dexametazónu podaná perorálne alebo intravenózne ako liek pred injekciou. Úpravy dávky bortezomibu, lenalidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu.

Celkovo bolo randomizovaných 709 pacientov: 355 do skupiny D-VRd a 354 do skupiny VRd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku bol 60 rokov (rozpätie: 31 až 70 rokov). Väčšinu tvorili muži (59 %), 64 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 31 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 5 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Okrem toho 51 % malo ISS štádium I, 34 % malo ISS štádium II, 15 % malo ISS štádium III, 75 % malo štandardné cytogenetické riziko, 22 % malo vysoké cytogenetické riziko (del17p, t[4;14], t[14;16]) a 3 % mali neurčité cytogenetické riziko.

Pri mediáne sledovania 47,5 mesiaca preukázala primárna analýza PFS v štúdiu MMY3014 zlepšenie PFS v skupine D-VRd v porovnaní so skupinou VRd (HR = 0,42; 95 % IS: 0,30; 0,59; p < 0,0001). Medián PFS sa nedosiahol v žiadnej zo skupín.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3014



Počet v ohrození

VRd	354	335	321	311	304	297	291	283	278	270	258	247	238	228	219	175	67	13	0
D-VRd	355	345	335	329	327	322	318	316	313	309	305	302	299	295	286	226	90	11	0

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3014 sú uvedené v tabuľke 11 nižšie.

Tabuľka 11: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY3014^a

	D-VRd (n = 355)	VRd (n = 354)	Pomer šancí (95 % IS)^d
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)^a	343 (96,6 %)	332 (93,8 %)	
Striktná úplná odpoveď (sCR)	246 (69,3 %)	158 (44,6 %)	
Úplná odpoveď (CR)	66 (18,6 %)	90 (25,4 %)	
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	26 (7,3 %)	68 (19,2 %)	
Čiastočná odpoveď (PR)	5 (1,4 %)	16 (4,5 %)	
CR alebo lepšie (sCR + CR)	312 (87,9 %)	248 (70,1 %)	3,13 (2,11; 4,65)
95 % IS (%)	(84,0 %; 91,1 %)	(65,0 %; 74,8 %)	
Hodnota p ^b			< 0,0001
Celková miera negativity MRD^{a,c}	267 (75,2 %)	168 (47,5 %)	3,40 (2,47; 4,69)
95 % IS (%)	(70,4 %; 79,6 %)	(42,2 %; 52,8 %)	
Hodnota p ^b			< 0,0001

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazón; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť

^b p-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu

^c Pacienti dosiahli negativitu MRD (prahová hodnota 10⁻⁵) a CR alebo lepší výsledok

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky

Kombinovaná liečba bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (VRd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, u ktorých sa ako úvodná liečba neplánuje ASCT alebo ktorí nie sú vhodní na ASCT

Štúdia MMY3019 bola otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, v ktorej sa porovnávala liečba subkutánnym DARZALEXOM (1 800 mg) v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd) s liečbou bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (VRd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, u ktorých sa ako úvodná liečba neplánovala ASCT alebo ktorí neboli vhodní na ASCT. Pred liečbou bol povolený núdzový krátky cyklus kortikosteroidov (ekvivalent dexametazónu 40 mg/deň počas maximálne 4 dní). Pacienti dostávali subkutánnu formu DARZALEXU (1 800 mg) podávanú subkutánne jedenkrát týždenne (1., 8. a 15. deň) počas 1. – 2. cyklu a následne jedenkrát za tri týždne počas 3. – 8. cyklu a jedenkrát za štyri týždne v 9. cykle a ďalej až do zdokumentovanej progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou v dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 21-dňových (3-týždňových) cyklov počas 1. – 8. cyklu. Lenalidomid sa podával perorálne v dávke 25 mg denne v 1. až 14. deň počas 1. až 8. cyklu a v 1. až 21. deň počas 9. cyklu a ďalej. Dexametazón sa podával perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň každého 21-dňového (3-týždňového) cyklu počas 1. až 8. cyklu a v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového (4-týždňového) cyklu počas 9. cyklu a ďalej. V dňoch injekcie subkutánnej formy DARZALEXU (1 800 mg) bola dávka dexametazónu podaná perorálne alebo intravenózne ako liek pred injekciou. Úpravy dávky bortezomibu, lenalidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu.

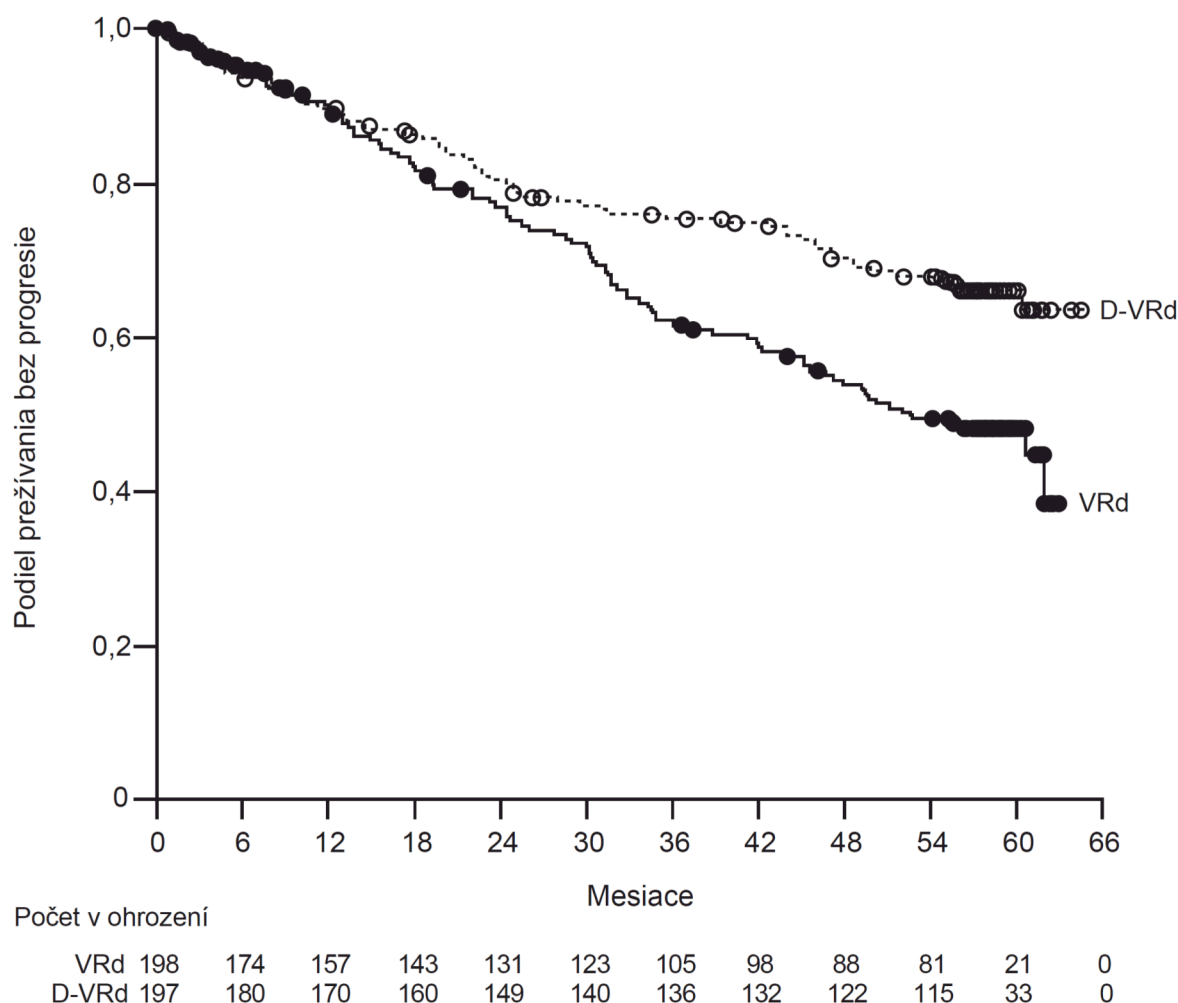
Celkovo bolo randomizovaných 395 pacientov: 197 do skupiny D-VRd a 198 do skupiny VRd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku bol 70 rokov (rozpätie: 31 až 80 rokov). Päťdesiat percent pacientov bolo mužského pohlavia, 39 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 51 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 9 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Osemnásť percent pacientov bolo mladších ako 70 rokov a nevhodných na transplantáciu a 27 % pacientov bolo mladších ako 70 rokov a ich transplantácia bola odložená. Okrem toho 34 % malo ISS štádium I, 38 % malo ISS štádium II, 28 % malo ISS štádium III, 75 % malo štandardné cytogenetické riziko, 13 % malo vysoké cytogenetické riziko (del17p, t[4;14], t[14;16]) a 11 % malo neurčité cytogenetické riziko.

Pri mediáne sledovania 22,3 mesiaca preukázala primárna analýza MRD v štúdií MMY3019 zlepšenie celkovej miery negativity MRD (podľa NGS na úrovni 10⁻⁵ alebo pod touto hodnotou) u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo lepší výsledok v skupine D-VRd v porovnaní so skupinou VRd. Celková miera negativity MRD bola 53,3 % (95 % IS: 46,1; 60,4) v skupine D-VRd a 35,4 % (95 % IS: 28,7; 42,4) v skupine VRd (pomer šancí [D-VRd verus VRd] 2,07 s 95 % IS: 1,38; 3,10; p = 0,0004).

V čase primárnej analýzy MRD sa pozorovalo zlepšenie celkovej miery CR alebo lepšej v skupine D-VRd v porovnaní so skupinou VRd. Miery celkovej CR alebo lepšej boli 76,6 % (95 % IS: 70,1; 82,4) v skupine D-VRd a 59,1 % (95 % IS: 51,9; 66,0) v skupine VRd (pomer šancí [D-VRd verus VRd] 2,31; 95 % IS: 1,48; 3,60; p = 0,0002).

Pri mediáne sledovania 39 mesiacov preukázala priebežná analýza PFS v štúdií MMY3019 zlepšenie PFS v skupine D-VRd v porovnaní so skupinou VRd (HR = 0,61; 95 % IS: 0,42; 0,90; p = 0,0104). Medián PFS nebol dosiahnutý ani v jednej skupine. Pri zrelších údajoch o PFS pri záverečnej analýze PFS sa účinok liečby z hľadiska PFS zlepšil s pomerom šancí 0,57 (95 % IS: 0,41; 0,79). Medián PFS nebol dosiahnutý v skupine D-VRd a v skupine VRd bol 52,6 mesiaca.

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS pri záverečnej analýze v štúdiu MMY3019



V čase priebežnej analýzy PFS sa v skupine D-VRd v porovnaní so skupinou VRd pozorovalo zlepšenie pretrvávajúcej miery negativity MRD 1 rok (podľa NGS na úrovni 10^{-5} alebo nižšej) u pacientov, ktorí dosiahli CR alebo lepšie. Pretrvávajúce miery negativity MRD boli 42,6 % (95 % IS: 35,6; 49,9) v skupine D-VRd a 25,3 % (95 % IS: 19,4; 31,9) v skupine VRd (pomer šancí [D-VRd verus VRd] 2,18 s 95 % IS: 1,42; 3,34; $p = 0,0003$).

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3019 sú uvedené v tabuľke 12 nižšie.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti zo záverečnej analýzy PFS štúdie MMY3019^a

	D-VRd (n = 197)	VRd (n = 198)
Celková miera negativity MRD^b	120 (60,9 %)	78 (39,4 %)
Pomer šancí (95 % IS) ^c	2,37 (1,58; 3,55)	
Miera pretrvávajúcej negativity MRD ^d	96 (48,7 %)	52 (26,3 %)
Pomer šancí (95 % IS) ^c	2,63 (1,73; 4,00)	
Celková CR alebo lepšie (sCR + CR)	160 (81,2 %)	122 (61,6 %)
Pomer šancí (95 % IS) ^c	2,73 (1,71; 4,34)	
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	191 (97,0 %)	184 (92,9%)
Striktná úplná odpoveď (sCR)	128 (65,0 %)	88 (44,4 %)
Úplná odpoveď (CR)	32 (16,2 %)	34 (17,2 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	23 (11,7 %)	50 (25,3 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	8 (4,1 %)	12 (6,1 %)

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazón; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti

- ^a Založené na populácii s úmyslom liečby, medián sledovania 59 mesiacov
- ^b Pacienti dosiahli negativitu MRD (prahová hodnota 10^{-5} alebo nižšia) a CR alebo lepšie
- ^c Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru pre stratifikované tabuľky. Stratifikačné faktory sú: Štádium ISS (I, II, III), vek/vhodnosť na transplantáciu (< 70 rokov nevhodní alebo vek < 70 rokov a odmietli transplantáciu alebo vek ≥ 70 rokov) podľa randomizácie. Pomer šancí > 1 znamená výhodu pre D-VRd.
- ^d Pretrvávajúca negativita MRD je definovaná ako negatívna MRD a potvrdená s odstupom najmenej 1 rok bez pozitívnej MRD v medziobdobí.

Kombinované terapie pri mnohopočetnom myelóme

MMY2040 bola otvorená štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť subkutánnej formy DARZALEXU 1 800 mg:

- v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (D-VMP) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom (MM), ktorí nie sú vhodní na transplantáciu. Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v prvom 6-týždňovom cykle (1. cyklus; 8 dávok), po ktorom nasledovalo podávanie jedenkrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v ďalších ôsmich 6-týždňových cykloch (2. – 9. cyklus; 4 dávky v jednom cykle). Melfalan v dávke 9 mg/m² a prednizón v dávke 60 mg/m² sa podávali perorálne v 1. až 4. deň deviatich 6-týždňových cyklov (1. – 9. cyklus). Liečba DARZALEXOM v subkutánnej forme pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (D-Rd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym MM. Lenalidomid (25 mg jedenkrát denne perorálne v 1. – 21. deň opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cyklov) sa podával s nízkou dávkou dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo so zníženou dávkou 20 mg/týždeň pre pacientov vo veku > 75 rokov alebo s indexom telesnej hmotnosti [BMI] < 18,5). Liečba DARZALEXOM v subkutánnej forme pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.
- v kombinácii s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (D-VRd) u pacientov s novodiagnostikovaným MM, ktorí sú vhodní na transplantáciu. Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne v 1. a 2. týždni. Lenalidomid sa podával perorálne v dávke 25 mg jedenkrát denne v 1. – 14. deň; nízka dávka dexametazónu sa podávala 40 mg/týždeň v 3-týždňových cykloch. Celkové trvanie liečby bolo 4 cykly.

Zaradených bolo celkovo 199 pacientov (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Výsledky účinnosti boli stanovené počítačovým algoritmom s použitím kritérií IMWG. Štúdia splnila svoj primárny cieľový ukazovateľ ORR pre D-VMP a D-Rd a primárny cieľový ukazovateľ VGPR alebo lepší pre D-VRd (pozri tabuľku 13).

Tabuľka 13: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY2040

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % IS (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Kompletná odpoveď (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR alebo lepšie (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % IS (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizón; D-Rd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametazón; Daratumumab = subkutánna forma DARZALEXU; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na liečených pacientoch.

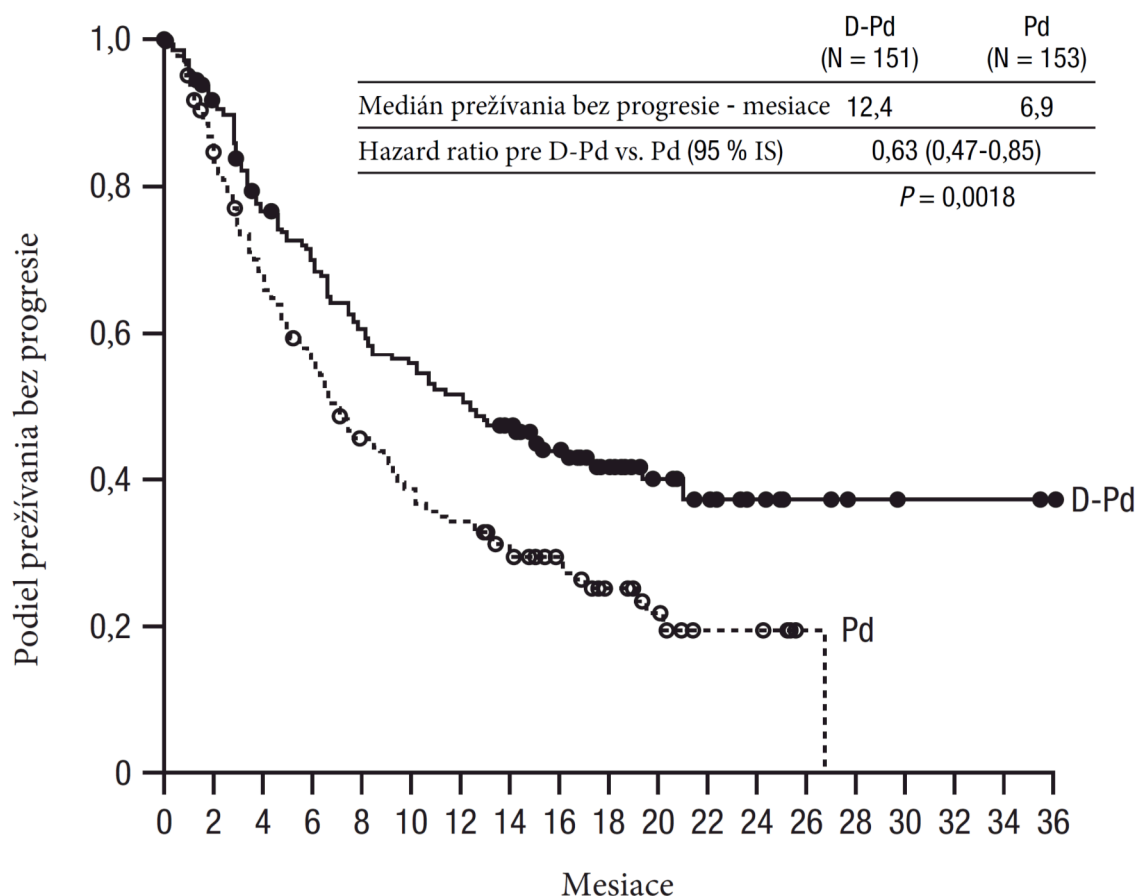
Kombinovaná liečba s pomalidomidom a dexametazónom (Pd):

Štúdia MMY3013 bola otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, ktorá porovnávala liečbu subkutánnou formou DARZALEXU (1 800 mg) v kombinácii s pomalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (D-Pd) s liečbou pomalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (Pd) u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu líniu liečby lenalidomidom a proteazómovým inhibítorom (PI). Pomalidomid (4 mg jedenkrát denne perorálne v 1. až 21. deň v opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cykloch) sa podával s nízkou dávkou perorálneho alebo intravenózneho dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo so zníženou dávkou 20 mg/týždeň pre pacientov vo veku > 75 rokov). V dňoch podávania subkutánnej formy DARZALEXU sa podávalo 20 mg z dávky dexametazónu ako premedikácia a zvyšok sa podával deň po podaní. U pacientov so zníženou dávkou dexametazónu sa celá dávka 20 mg podala ako premedikácia subkutánnej formy DARZALEXU. Úpravy dávky pomalidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu. Liečba pokračovala v oboch skupinách až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 304 pacientov: 151 do skupiny D-Pd a 153 do skupiny Pd. Do štúdie boli zaradení pacienti s dokumentovaným dôkazom progresie ochorenia pri poslednom režime alebo po ňom. Pacienti, ktorí mali počas predchádzajúcej liečby vyrážky ≥ 3 . stupňa, boli vylúčení podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku pre pomalidomid. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku pacientov bol 67 rokov (rozpätie: 35 až 90 rokov), 18 % bolo vo veku ≥ 75 rokov, 53 % boli muži a 89 % belosi. Medián počtu predchádzajúcich línií liečby, ktoré pacienti dostali, bol 2. Všetci pacienti dostávali predchádzajúcu liečbu proteazómovým inhibítorom (PI) a lenalidomidom a 56 % pacientov dostalo predchádzajúcu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT). Deväťdesiatšesť percent (96 %) pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu bortezomibom. Väčšina pacientov bola refraktérna na lenalidomid (80 %), na PI (48 %) alebo aj na imunomodulátor, aj na PI (42 %). Jedenásť percent pacientov dostalo 1 predchádzajúcu líniu liečby; všetci boli refraktérni na lenalidomid a 32,4 % bolo refraktérnych na lenalidomid aj PI. Účinnosť bola hodnotená podľa prežívania bez progresie (PFS) na základe kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm (IMWG).

Pri mediáne sledovania 16,9 mesiaca primárna analýza PFS v štúdii MMY3013 preukázala štatisticky významné zlepšenie v skupine D-Pd v porovnaní so skupinou s Pd; medián PFS bol 12,4 mesiaca v skupine D-Pd a 6,9 mesiaca v skupine s Pd (HR [95 % IS]: 0,63 [0,47; 0,85]; hodnota $p = 0,0018$), čo predstavuje 37 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia u pacientov liečených D-Pd oproti Pd.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdiu MMY3013



Počet v ohrození

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	1

Po mediáne sledovania 39,6 mesiaca bola vykonaná dodatočná plánovaná následná analýza OS. Pri OS 57 % bol medián OS 34,4 mesiaca v skupine D-Pd a 23,7 mesiaca v skupine Pd (HR [95 % IS]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3013 sú uvedené v tabuľke 14 nižšie.

Tabuľka 14: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY3013^a

	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktná úplná odpoveď (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Úplná odpoveď (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
Miera negativity MRD^c n (%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % IS (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
Hodnota p ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab- pomalidomid-dexametazón; Rd = pomalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b p-hodnota je z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu upravená pre stratifikačné faktory.

^c Negatívna miera MRD je založená na populácii s úmyslom liečiť a prahovej hodnote 10^{-5} .

^d p-hodnota je z Fisherovho exaktného testu.

Pri respondentoch bol medián času do odpovede 1 mesiac (rozpätie: 0,9 až 9,1 mesiaca) v skupine D-Pd a 1,9 mesiaca (rozpätie: 0,9 až 17,3 mesiaca) v skupine Pd. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý v skupine D-Pd (rozpätie: 1 až 34,9+ mesiaca) a 15,9 mesiaca (rozsah: 1+ až 24,8 mesiaca) v skupine Pd.

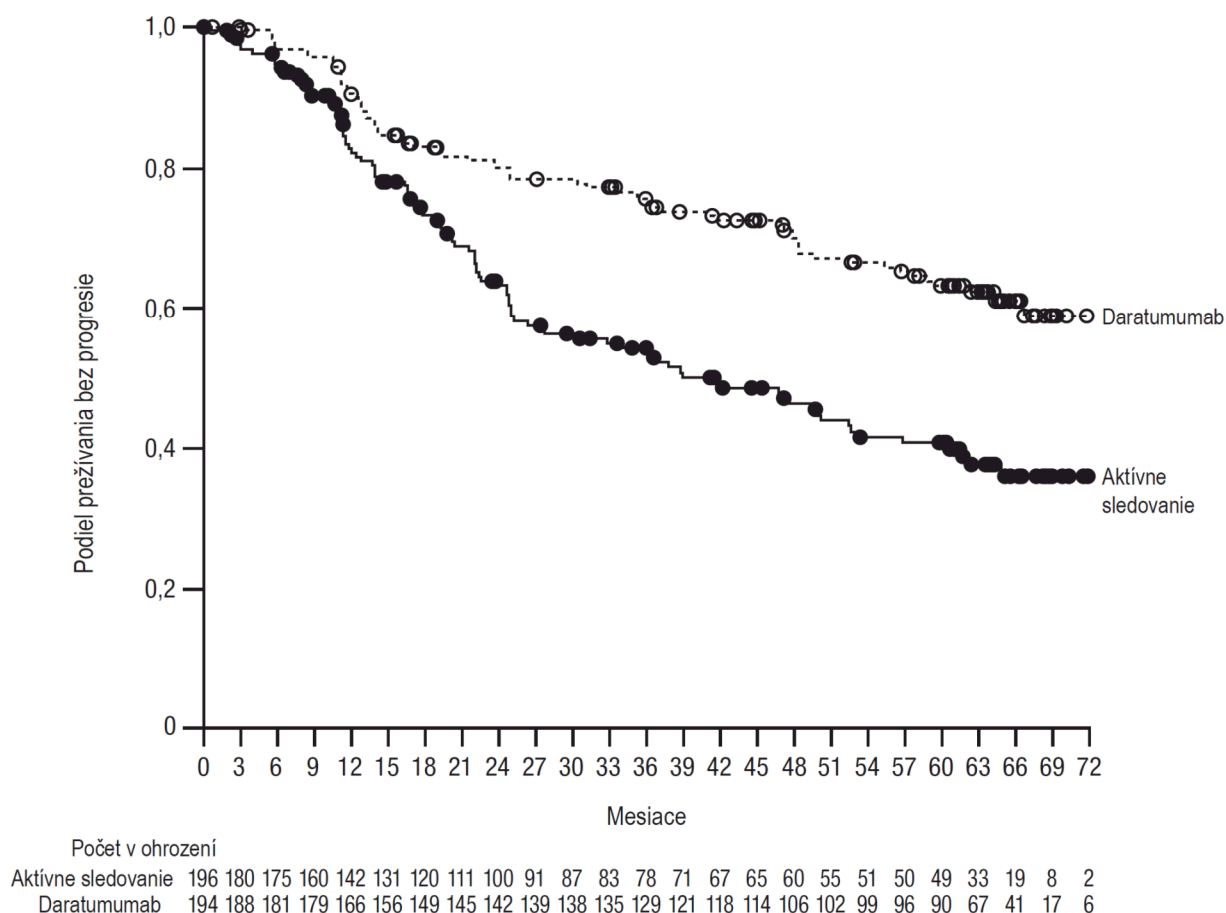
Monoterapia – tlejúci mnohopočetný myelóm s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu

Otvorená randomizovaná štúdia fázy III SMM3001 porovnávala účinnosť a bezpečnosť liečby subkutánnou formou DARZALEXU (1 800 mg) s aktívnym sledovaním u pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu. Pacientom randomizovaným do liečebnej skupiny sa subkutánna forma DARZALEXU (1 800 mg) podávala subkutánne raz týždenne (1., 8., 15. a 22. deň) počas 1. až 2. cyklu, potom každé 2 týždne (1. a 15. deň) počas 3. až 6. cyklu a potom každé 4 týždne až do dosiahnutia 39 cyklov alebo do 36 mesiacov alebo do potvrdenej progresie ochorenia.

Celkovo bolo randomizovaných 390 pacientov: 194 do skupiny so subkutánnou formou DARZALEXU a 196 do skupiny s aktívnym sledovaním. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku pacientov bol 64 rokov (rozsah: 31 – 86 rokov); 12 % bolo vo veku ≥ 75 rokov; 48 % tvorili muži; 83 % tvorili belosi, 8 % Ázijci a 3 % Afroameričania. Osemdesiattri percent malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0 a 17 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1. Medián percentuálneho podielu plazmatických buniek v kostnej dreni bol 20 % a medián času od dátumu prvého stanovenia diagnózy tlejúceho mnohopočetného myelómu do randomizácie bol 0,7 roka. Osemdesiat percent pacientov malo menej ako 3 rizikové faktory spojené s progresiou k mnohopočetnému myelómu. Rizikovými faktormi boli sérový M proteín ≥ 30 g/l; IgA SMM; imunoparéza so znížením 2 nezúčastnených izotypov imunoglobulínov; pomer zúčastnených : nezúčastnených FLC v sére ≥ 8 a < 100 , klonálne plazmatické bunky kostnej drene (*bone marrow plasma cells*, BMPC) > 50 % až < 60 % s merateľným ochorením. Aby pacienti mohli byť zaradení do štúdie SMM3001, museli mať aspoň jeden z týchto rizikových faktorov a BMPC ≥ 10 %. Devätnásť percent pacientov malo sérový M proteín ≥ 30 g/l, 25 % malo IgA SMM, 60 % malo imunoparézu so znížením 2 nezúčastnených izotypov imunoglobulínov, 72 % malo pomer zúčastnených : nezúčastnených FLC v sére ≥ 8 a < 100 a 3 % malo klonálne BMPC > 50 % až < 60 % s merateľným ochorením.

Primárny cieľový ukazovateľ štúdie bol PFS hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou (*independent review committee*, IRC). Kaplanova-Meierova krivka pre PFS je zobrazená na obrázku 4 a výsledky účinnosti zo štúdie SMM3001 sú uvedené nižšie v tabuľke 15.

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií SMM3001



Tabuľka 15: Výsledky účinnosti zo štúdie SMM3001^a

	Subkutánna forma DARZALEXU (n = 94)	Aktívne sledovanie (n = 196)	Pomer šancí (95 % IS) ^b
Prežívanie bez progresie (PFS), mesiace^c			
Medián (95 % IS)	NE (66,7 – NE)	41,5 (26,4 – 53,3)	
Pomer rizika (95 % IS)	0,49 (0,36; 0,67)		
Hodnota p ^d	< 0,0001		
Celková odpoveď (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)^a	123 (63,4 %)	4 (2,0 %)	83,80 (29,69; 236,54), p < 0,0001
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	5 (2,6 %)	0	
Kompletná odpoveď (CR)	12 (6,2 %)	0	
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	41 (21,1 %)	2 (1,0 %)	
Čiastočná odpoveď (PR)	65 (33,5 %)	2 (1,0 %)	

IS = interval spoľahlivosti, NE = nehodnotiteľné

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky.

^c Medián sledovania bol 65,2 mesiaca.

^d Hodnota p založená na log-rank teste stratifikovanom podľa stratifikačného faktora.

Kombinovaná liečba s bortezomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom u pacientov s AL amyloidózou

Štúdia AMY3001, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III porovnávala liečbu subkutánnou formou DARZALEXU (1 800 mg) v kombinácii s bortezomibom, cyklofosfamidom a

dexametazónom (D-VCd) so samostatnou liečbou bortezomibom, cyklofosfamidom a dexametazónom (VCd) u pacientov s novodiagnostikovanou systémovou AL amyloidózou. Randomizácia bola stratifikovaná podľa systému na určovanie štádií AL amyloidózy známeho ako AL amyloidosis Cardiac Staging System, krajín, ktoré typicky ponúkajú autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT) pacientom s AL amyloidózou, a podľa renálnej funkcie.

Všetci pacienti zaradení do štúdie AMY3001 mali novodiagnostikovanú AL amyloidózu s najmenej jedným postihnutým orgánom, merateľným hematologickým ochorením, poruchou srdca a srdcovej činnosti štádia I-IIIa (na základe európskej modifikácie štádií porúch srdca a srdcovej činnosti Mayo 2004) a NYHA triedy I-IIIa. Pacienti s triedou IIIB a IV podľa NYHA boli vylúčení.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m² plochy povrchu tela), cyklofosfamid (p.o. alebo i.v.; 300 mg/m² plochy povrchu tela; max. dávka 500 mg) a dexametazón (p.o. alebo i.v.; 40 mg alebo znížená dávka 20 mg u pacientov vo veku > 70 rokov alebo s indexom telesnej hmotnosti [BMI] < 18,5 alebo u pacientov s hypervolémiou, s nedostatočne kontrolovaným diabetom alebo s predchádzajúcou intoleranciou na liečbu steroidmi) sa podávali týždenne v 1., 8., 15. a 22. deň v opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cykloch. V dňoch podávania DARZALEXU sa podávalo 20 mg z dávky dexametazónu ako liek pred podaním a zvyšok sa podával deň po podaní DARZALEXU. Bortezomib, cyklofosfamid a dexametazón sa v oboch liečebných skupinách podávali počas šiestich 28-dňových [4-týždňových] cyklov, pričom v liečbe DARZALEXOM sa pokračovalo až do progresie ochorenia, začiatku následnej liečby alebo maximálne 24 cyklov (~2 roky) od prvej liečebnej dávky v štúdií. Úpravy dávky bortezomibu, cyklofosfamidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu.

Celkovo bolo randomizovaných 388 pacientov: 195 do skupiny D-VCd a 193 do skupiny VCd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Väčšina (79 %) pacientov mala ochorenie z nadprodukcie voľných ľahkých reťazcov lambda. Stredný vek pacientov bol 64 rokov (rozpätie: 34 až 87); 47 % malo ≥ 65 rokov; 58 % bolo mužov; 76 % belochov, 17 % Ázijcov a 3 % Afroameričanov; 23 % malo klinickú srdcovú AL amyloidózu v štádiu I, 40 % malo štádium II, 35 % malo štádium IIIa a 2 % malo štádium IIIB. Všetci pacienti mali jeden alebo viac postihnutých orgánov a medián počtu postihnutých orgánov bol 2 (rozsah: 1 – 6) a 66 % pacientov malo 2 alebo viac postihnutých orgánov. Postihnutie vitálnych orgánov bolo: 71 % srdce, 59 % obličky a 8 % pečeň. Pacienti so senzorickou periférnou neuropatiou 2. stupňa alebo bolestivou periférnou neuropatiou 1. stupňa boli vylúčení. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera úplnej hematologickej odpovede (HemCR) stanovená podľa posúdenia nezávislej kontrolnej komisie na základe kritérií medzinárodného konsenzu. Štúdia AMY3001 preukázala zlepšenie HemCR v skupine D-VCd v porovnaní so skupinou VCd. Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 16.

Tabuľka 16: Výsledky účinnosti zo štúdie AMY3001^a

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	Hodnota p
Úplná hematologická odpoveď (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Čiastočná odpoveď (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologicky VGPR alebo lepšia (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Prežívanie bez progresie poškodenia hlavných orgánov (MOD-PFS), pomer rizika s 95 % IS ^c	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-cyklofosfamid-dexametazón; VCd = bortezomib-cyklofosfamid-dexametazón. IS = interval spoľahlivosti

^a Všetky výsledky z plánovanej analýzy po mediáne sledovania 11,4 mesiaca založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^c MOD-PFS definované ako hematologická progresia, zhoršenie poškodenia hlavných orgánov (srdca alebo obličiek) alebo smrť.

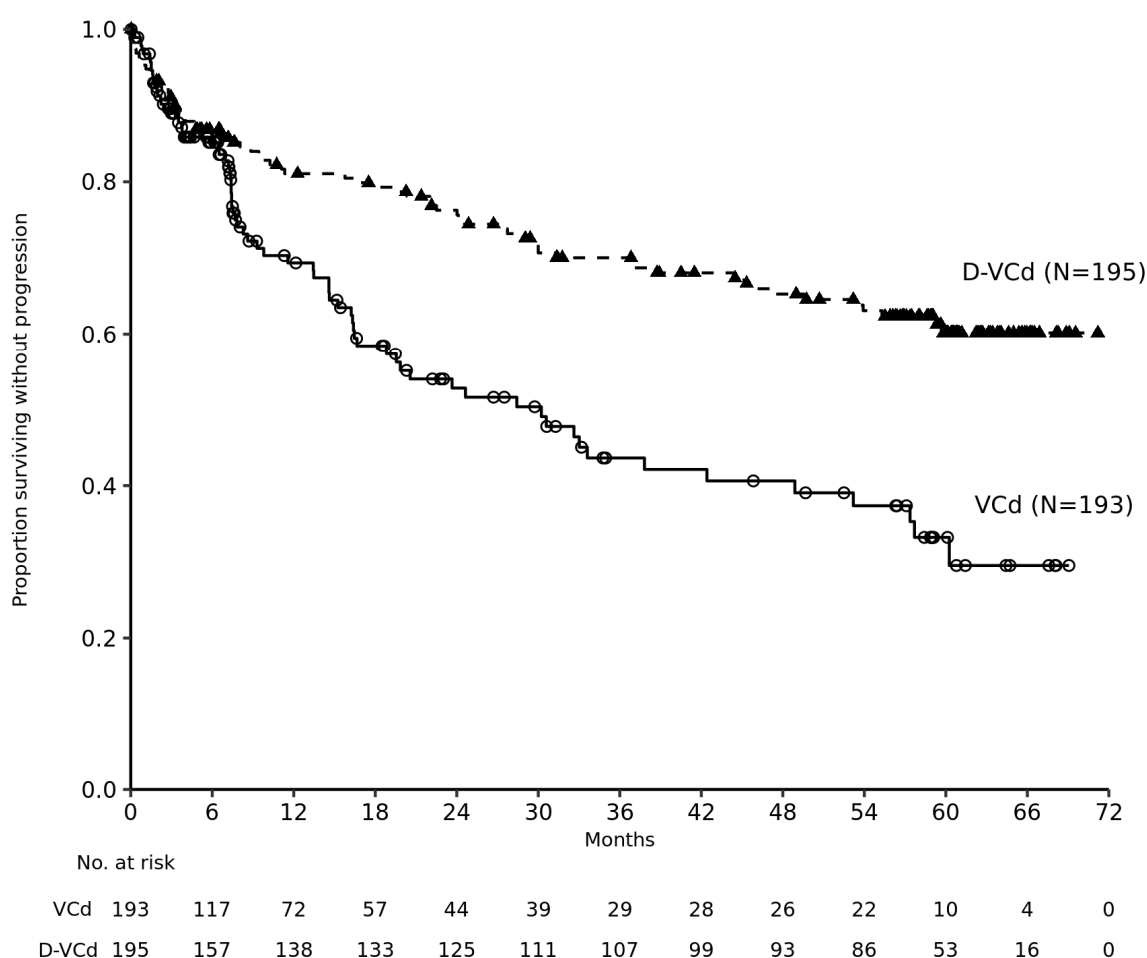
^d nominálna p-hodnota z cenzúry váženého log-rank testu pomocou inverznej pravdepodobnosti.

S mediánom sledovania 11,4 mesiaca pri respondentoch bol medián času do HemCR 60 dní (rozpätie: 8 až 299 dní) v skupine D-VCd a 85 dní (rozpätie: 14 až 340 dní) v skupine VCd. Medián času do VGPR alebo lepšej odpovede bol 17 dní (rozsah: 5 až 336 dní) v skupine D-VCd a 25 dní (rozpätie: 8 až 171 dní) v skupine VCd. Medián trvania HemCR sa nedosiahol v žiadnej zo skupín.

Po mediáne sledovania 61,4 mesiaca bola celková miera hemCR 59,5 % (95 % CI: 52,2; 66,4) v skupine D-VCD a 19,2 % (95 % CI: 13,9; 25,4) v skupine VCD (pomer pravdepodobnosti [D-VCD oproti VCD] 6,03 s 95 % CI: 3,80; 9,58).

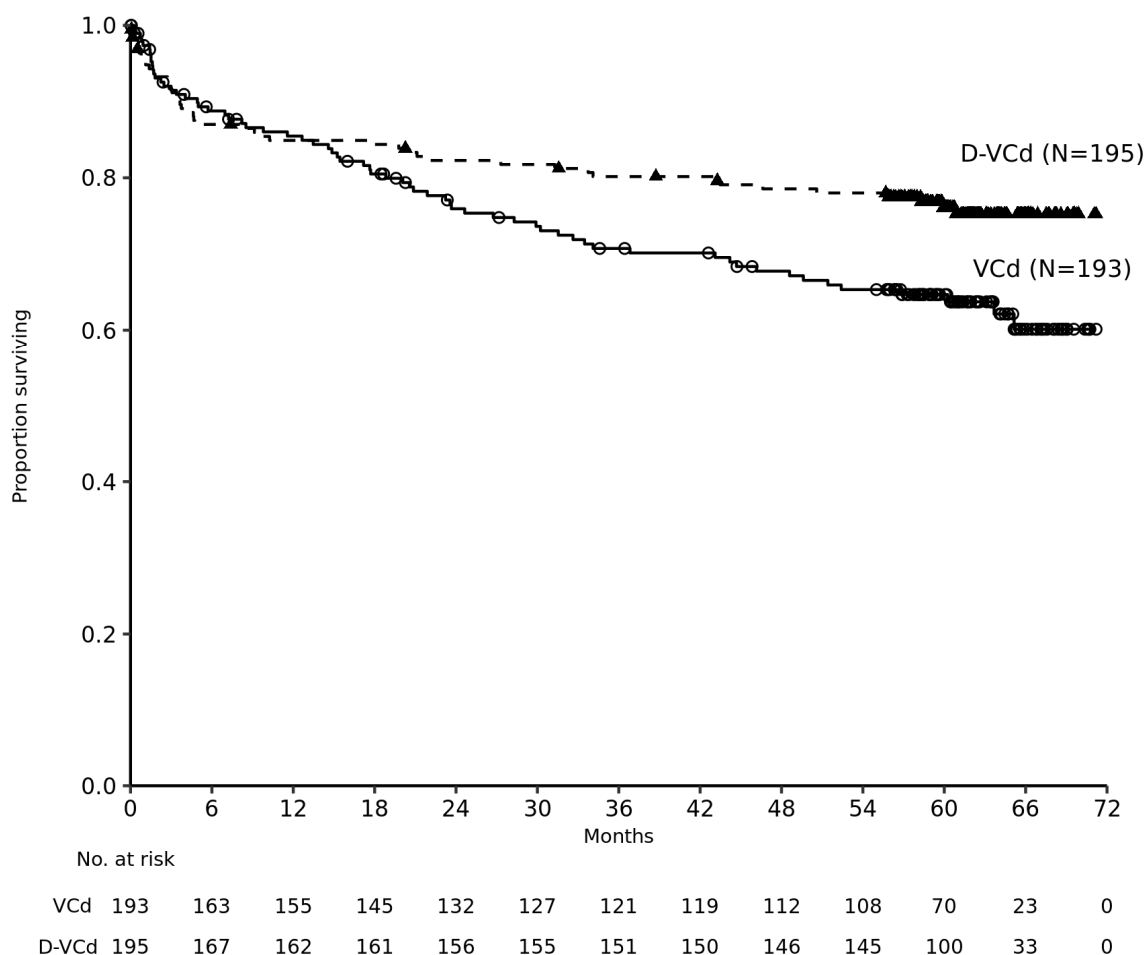
Výsledky analýzy MOD-PFS po mediáne sledovania 61,4 mesiaca ukázali zlepšenie v MOD-PFS u pacientov v skupine D-VCD v porovnaní so skupinou VCD. Pomer rizika (HR) pre MOD-PFS bol 0,44 (95 % IS: 0,31; 0,63) a hodnota p bola < 0,0001. Medián MOD-PFS sa nedosiahol v skupine D-VCD a bol 30,2 mesiaca v skupine VCD. Kaplan-Meier odhadol 60-mesačný podiel MOD-PFS 60 % (95 % IS: 52; 67) v skupine D-VCD a bol 33 % (95 % IS: 23; 44) v skupine VCD.

Obrázok 5: Kaplan-Meierova krivka MOD-PFS v štúdií AMY3001



Po mediáne sledovania 61,4 mesiaca sa pozorovalo celkovo 112 úmrtí [n = 46 (23,6 %) D-VCD oproti n = 66 (34,2 %) skupine VCD]. Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej zo skupín; HR pre OS však bol 0,62 (95 % IS: 0,42; 0,90) a hodnota p bola 0,0121. 60-mesačná miera OS bola 76 % (95 % IS: 69; 82) v skupine D-VCD a bola 65 % (95 % IS: 57; 71) v skupine VCD.

Obrázok 6: Kaplan-Meierova krivka OS v štúdií AMY3001



Klinické skúsenosti s daratumumabom koncentrátom na infúzny roztok (intravenózna forma)

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm

Kombinovaná liečba s lenalidomidom a dexametazónom u pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

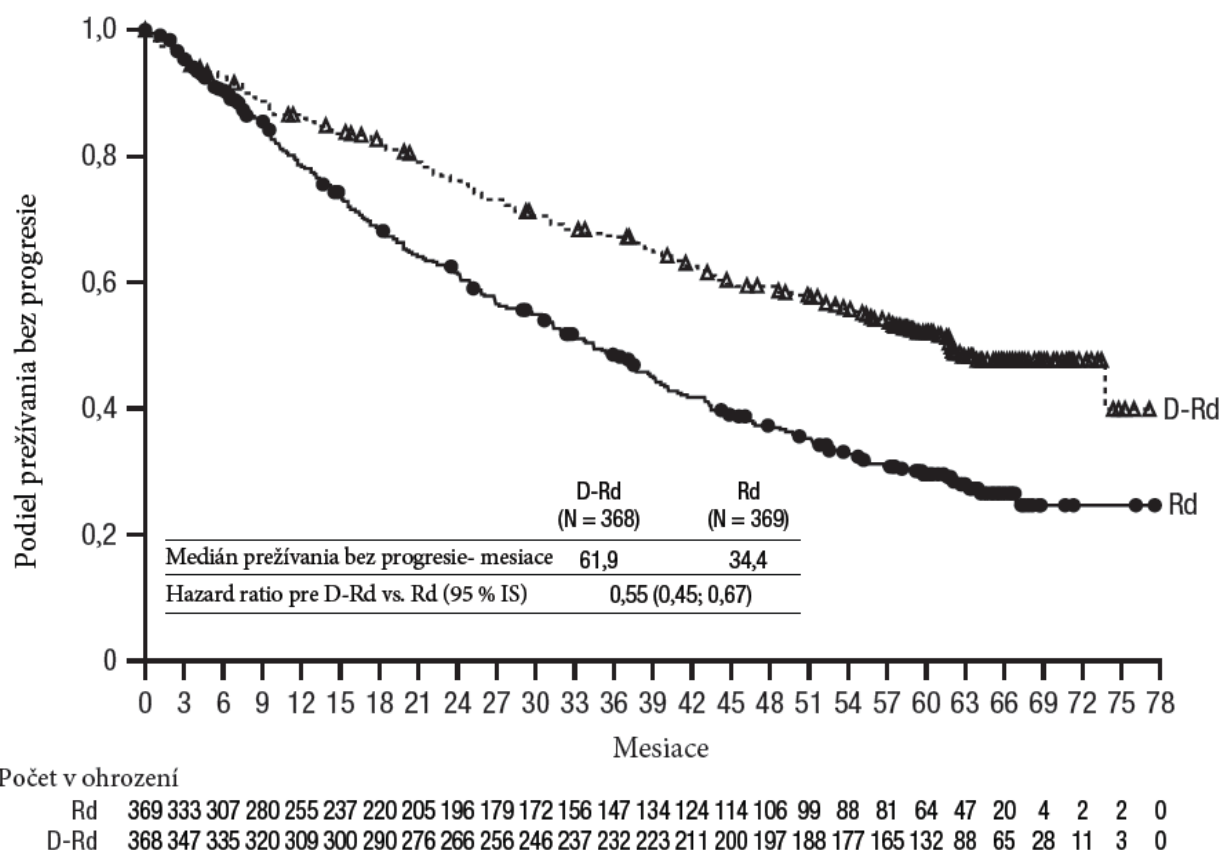
Štúdia MMY3008, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III porovnávala liečbu intravenóznym daratumumabom 16 mg/kg v kombinácii s lenalidomidom a nízkymi dávkami dexametazónu (DRd) a liečbu lenalidomidom a nízkymi dávkami dexametazónu (Rd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. Lenalidomid (25 mg jedenkrát denne perorálne v 1 – 21. deň opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cyklov) sa podával s nízkou dávkou perorálneho alebo intravenózneho dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo so zníženou dávkou 20 mg/týždeň pre pacientov vo veku > 75 rokov alebo s indexom telesnej hmotnosti [BMI] < 18,5). V dňoch infúzie intravenózneho daratumumabu bola dávka dexametazónu podaná ako liek pred infúziou. Úpravy dávky lenalidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu. Liečba pokračovala v oboch skupinách až do progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 737 pacientov: 368 do skupiny DRd a 369 do skupiny Rd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Stredný vek bol 73 rokov (rozpätie: 45 – 90) rokov, pričom 44 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu tvorili belosi (92 %), muži (52 %), 34 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0; 49,5 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 17 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG ≥ 2. Dvadsaťsedem percent malo štádium podľa medzinárodného prognostického indexu (ISS, *International Staging System*) I, 43 % malo ISS štádium II a 29 % malo ISS štádium III. Účinnosť bola hodnotená podľa prežívania bez progresie ochorenia (PFS, progression free survival) na

základe kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny pre výskum myelómu (IMWG, International Myeloma Working Group) a celkového prežívania (OS, overall survival).

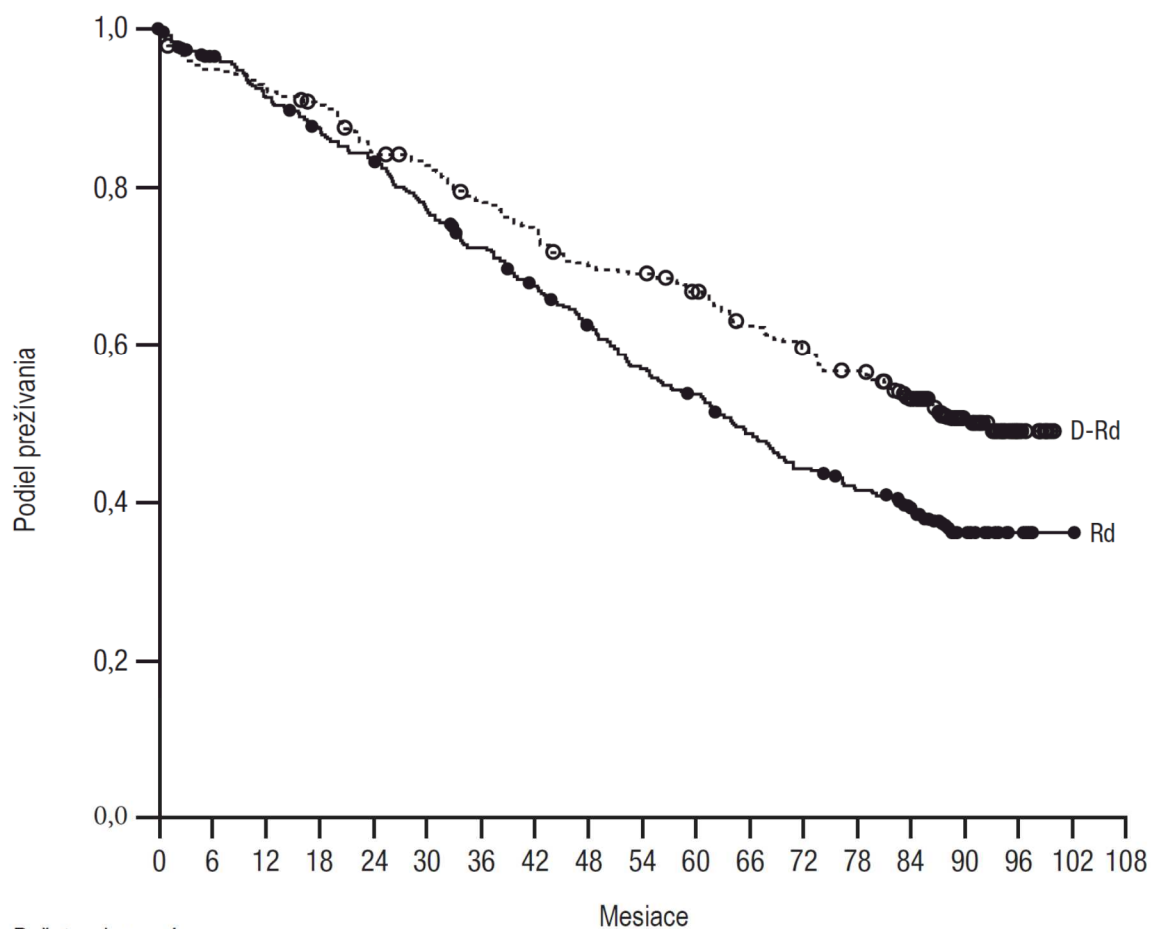
S mediánom sledovania 28 mesiacov ukázala primárna analýza PFS v štúdií MMY3008 zlepšenie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DRd a v skupine Rd bol 31,9 mesiaca ([HR] = 0,56, 95 % IS: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), čo predstavuje 44-percentné zníženie rizika progresie ochorenia alebo úmrtia u pacientov liečených DRd. Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 64 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián PFS bol 61,9 mesiaca v skupine DRd a 34,4 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,55; 95 % IS: 0,45; 0,67).

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MM3008



S mediánom sledovania 56 mesiacov DRd preukázal výhodu OS oproti skupine Rd (HR = 0,68; 95 % IS: 0,53; 0,86; $p = 0,0013$). Výsledky aktualizovanej analýzy OS po mediáne 89 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie OS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián OS bol 90,3 mesiaca v skupine DRd a 64,1 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,67; 95 % IS: 0,55; 0,82).

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdiu MM3008



Počet v ohrození

Rd	369	343	324	308	294	270	251	232	213	194	182	164	149	138	120	59	11	2	0
D-Rd	368	346	338	328	305	297	280	266	249	246	233	217	206	195	168	90	21	0	0

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3008 sú uvedené v tabuľke 17 nižšie.

Tabuľka 17: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Kompletná odpoveď (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR alebo lepšie (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
VGPR alebo lepšie (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Miera negativity MRD ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % IS (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Pomer šancí s 95 % IS ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
Hodnota p ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad pomeru šanci pre tabuľky so zrušením stratifikácie. Pomer šanci > 1 znamená výhodu pre DRd.

^e Hodnota p z Fisherovho exaktného testu.

Pri respondentoch bol medián času do odpovede 1,05 mesiaca (rozpätie: 0,2 až 12,1 mesiaca) v skupine DRd a 1,05 mesiaca (rozpätie: 0,3 až 15,3 mesiaca) v skupine Rd. Stredná dĺžka odpovede nebola dosiahnutá v skupine DRd a bola 34,7 mesiaca (95 % IS: 30,8, nie je možné odhadnúť) v skupine Rd.

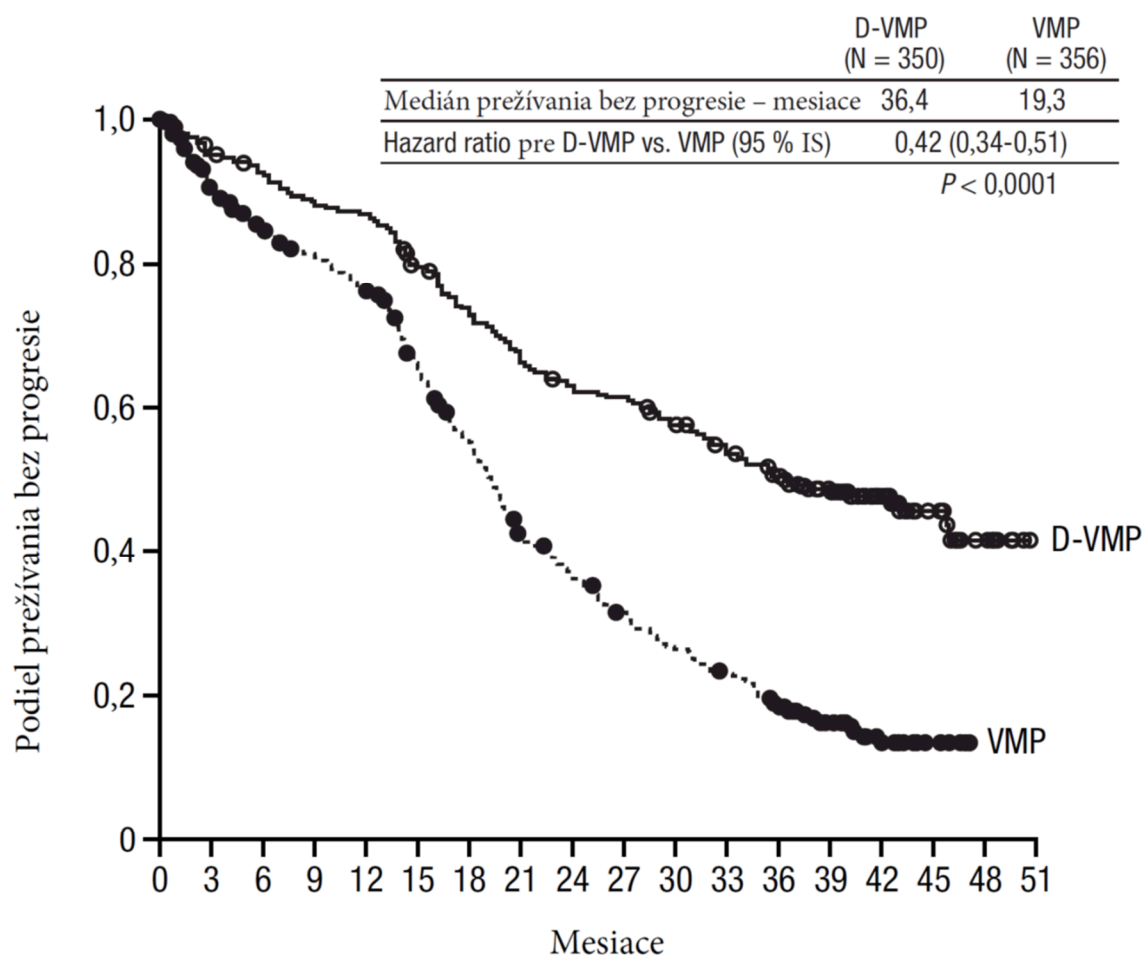
Kombinovaná liečba bortezomibom, melfalanom a prednizónom (VMP) u pacientov nevhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek

Štúdia MMY3007, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu intravenóznym daratumumabom 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom, melfalanom a prednizónom (D-VMP) oproti liečbe VMP u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom. Bortezomib bol podávaný subkutánne injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v prvom 6-týždňovom cykle (cyklus 1; 8 dávok), po ktorom nasledovalo podávanie jedenkrát týždenne v 1., 2., 4. a 5. týždni v ďalších ôsmich 6-týždňových cykloch (cykly 2 - 9, 4 dávky v jednom cykle). Melfalan v dávke 9 mg/m² a prednizón v dávke 60 mg/m² sa podávali perorálne v 1. až 4. deň deviatich 6-týždňových cyklov (cykly 1 - 9). Liečba intravenóznym daratumumabom pokračovala až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 706 pacientov: 350 do skupiny D-VMP a 356 do skupiny VMP. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Stredný vek bol 71 rokov (rozpätie: 40 - 93) rokov, pričom 30 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšinu tvorili belosi (85 %), ženy (54 %), 25 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 50 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 25 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Pacienti mali myelóm IgG/IgA/ ľahkých reťazcov v 64 %/22 %/10 % prípadov v uvedenom poradí, 19 % malo ISS štádium I, 42 % malo ISS štádium II, 38 % malo ISS štádium III a 84 % malo štandardnú rizikovú cytogenetiku. Účinnosť bola hodnotená podľa PFS na základe kritérií IMWG a celkového prežívania (OS, overall survival).

S mediánom sledovania 16,5 mesiaca ukázala primárna analýza PFS v štúdiu MMY3007 zlepšenie v skupine D-VMP v porovnaní so skupinou VMP; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine D-VMP a bol 18,1 mesiaca v skupine VMP (HR = 0,5, 95 % IS: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 40 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine D-VMP v porovnaní so skupinou VMP. Medián PFS bol 36,4 mesiaca v skupine D-VMP a 19,3 mesiaca v skupine VMP (HR = 0,42; 95 % IS: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), čo predstavuje 58 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených D-VMP.

Obrázok 9: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3007

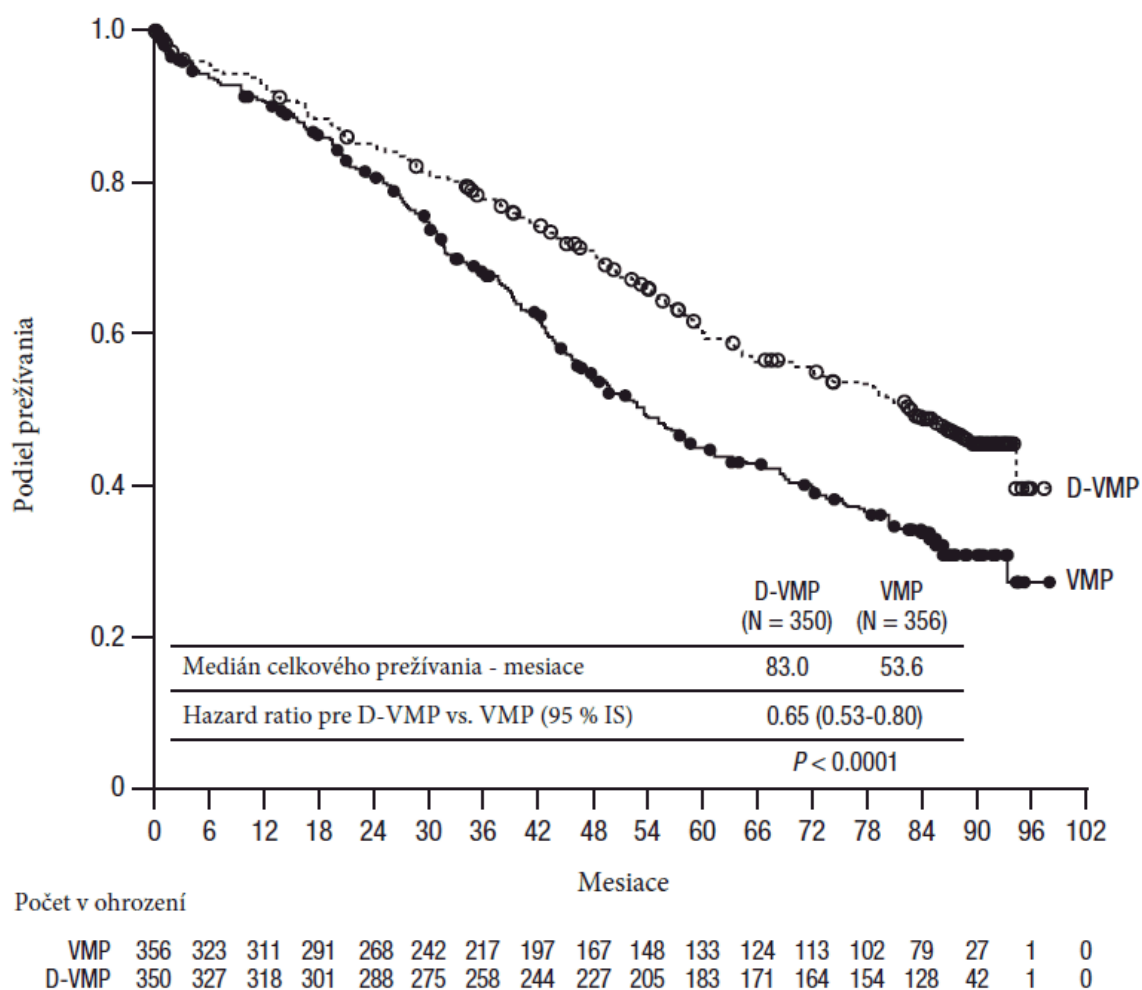


Počet v ohrození

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 mediáne sledovania 40 mesiacov preukázal D-VMP výhodu OS oproti skupine VMP (HR = 0,60; 95 % IS: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), čo predstavuje 40 % zníženie rizika smrti u pacientov liečených v skupine D-VMP. Po mediáne sledovania 87 mesiacov bol medián OS 83 mesiacov (95 % IS: 72,5; NO) v skupine D-VMP a 53,6 mesiaca (95 % IS: 46,3; 60,9) v skupine VMP.

Obrázok 10: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdií MMY3007



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3007 sú uvedené v tabuľke 18 nižšie.

Tabuľka 18: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Hodnota p ^b	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Kompletná odpoveď (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Čiastočná odpoveď (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Miera negativity MRD (95 % IS) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Pomer šancí s 95 % IS ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Hodnota p ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednizón; VMP = bortezomib-melfalan-prednizón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky. Pomer šancí > 1 znamená výhodu pre D-VMP.

^e Hodnota p z Fisherovho exaktného testu.

Pri respondentoch bol medián času do odpovede 0,79 mesiaca (rozpätie: 0,4 až 15,5 mesiaca) v skupine D-VMP a 0,82 mesiaca (rozpätie: 0,7 – 12,6 mesiaca) v skupine VMP. Stredná dĺžka odpovede nebola dosiahnutá v skupine D-VMP a bola 21,3 mesiaca (rozpätie: 18,4, nie je možné odhadnúť) v skupine VMP.

Analýza podskupín bola vykonaná na pacientoch vo veku najmenej 70 rokov alebo u pacientov vo veku 65 až 69 rokov s výkonnostným skóre ECOG 2 alebo vo veku menej ako 65 rokov s významnou komorbiditou alebo s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Výsledky účinnosti v tejto podskupine boli v súlade s celkovou populáciou. V tejto podskupine nebol medián PFS v skupine D-VMP dosiahnutý a v skupine s VMP bol 17,9 mesiaca (HR = 0,56; 95 % IS: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Celková miera odpovede bola 90 % v skupine D-VMP a 74 % v skupine s VMP (miera VGPR: 29 % v skupine D-VMP a 26 % v skupine VMP, CR: 22 % v skupine D-VMP a 18 % v skupine VMP; hodnota sCR: 20 % v skupine D-VMP a 7 % v skupine VMP). Výsledky bezpečnosti tejto podskupiny boli tiež v súlade s celkovou populáciou. Okrem toho boli bezpečnostné analýzy podskupiny pacientov s výkonnostným skóre ECOG 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) v súlade s celkovou populáciou.

Kombinovaná liečba bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (VTd) u pacientov vhodných na autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT)

Štúdia MMY3006 je otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III pozostávajúca z 2 častí. 1. časť porovnávala indukčnú a konsolidačnú liečbu intravenóznym daratumumabom 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (D-VTd) s liečbou bortezomibom, talidomidom a dexametazónom (VTd) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vhodných na ASCT. Konsolidačná fáza liečby sa začala minimálne 30 dní po ASCT, keď sa pacient dostatočne zotavil a prijatie štepu bolo kompletne. V 2. časti boli pacienti s minimálne čiastočnou odpoveďou (PR, partial response) deň 100 po transplantácii randomizovaní v pomere 1:1 na udržiavaciu liečbu daratumumabom alebo len na pozorovanie. Ďalej sa uvádzajú iba výsledky z 1. časti.

Bortezomib sa podával subkutánnou injekciou alebo intravenóznou injekciou v dávke 1,3 mg/m² plochy povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 28-dňových (4-týždňových) cyklov indukčnej liečby (cykly 1–4) a dvoch konsolidačných cyklov (cykly 5 a 6) po ASCT po cykle 4. Talidomid sa podával perorálne v dávke 100 mg denne počas šiestich cyklov bortezomibu. Dexametazón (perorálny alebo intravenózný) sa podával v dávke 40 mg v 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. a 23. deň cyklov 1 a 2 a v dávke 40 mg v 1.–2. deň a 20 mg v nasledujúcich dávkovacích dňoch (8., 9., 15., 16. deň) cyklov 3–4. Dexametazón 20 mg sa podával v 1., 2., 8., 9., 15., 16. deň cyklov 5 a 6. V dňoch infúzie intravenózneho daratumumabu sa dávka dexametazónu podávala intravenózne ako liek pred infúziou. Úpravy dávky bortezomibu, talidomidu a dexametazónu sa vykonali podľa informácií o predpisovaní od výrobcu.

Celkovo bolo randomizovaných 1 085 pacientov: 543 do skupiny D- VTd a 542 do skupiny VTd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi oboma liečebnými skupinami podobné. Medián veku bol 58 (rozpätie: 22 až 65) rokov. Všetci pacienti boli vo veku ≤ 65 rokov: 43 % bolo vo vekovej skupine ≥ 60–65 rokov, 41 % bolo vo vekovej skupine ≥ 50–60 rokov a 16 % pod 50 rokov. Väčšinu tvorili muži (59 %), 48 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 0, 42 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 1 a 10 % malo skóre výkonnostného stavu ECOG 2. Štyridsať percent malo ISS štádium I, 45 % malo ISS štádium II a 15 % malo ISS štádium III.

Účinnosť bola hodnotená podľa miery striktnej kompletnej odpovede (sCR, stringent Complete Response) v deň 100 po transplantácii a podľa PFS.

Tabuľka 19: Výsledky účinnosti zo štúdie MMY3006^a

	D- VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	Hodnota p ^b
Hodnotenie odpovede v deň 100 po transplantácii			
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR alebo lepšie (sCR + CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001

Veľmi dobrá čiastočná odpoveď alebo lepšia (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
Negativita MRD ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % IS (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Pomer šancí s 95 % IS ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
Negativita MRD v kombinácii s CR alebo lepšie ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % IS (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Pomer šancí s 95 % IS ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametazón; VTd = bortezomib-talidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti.

^a Založené na populácii s úmyslom liečiť.

^b Hodnota p z Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

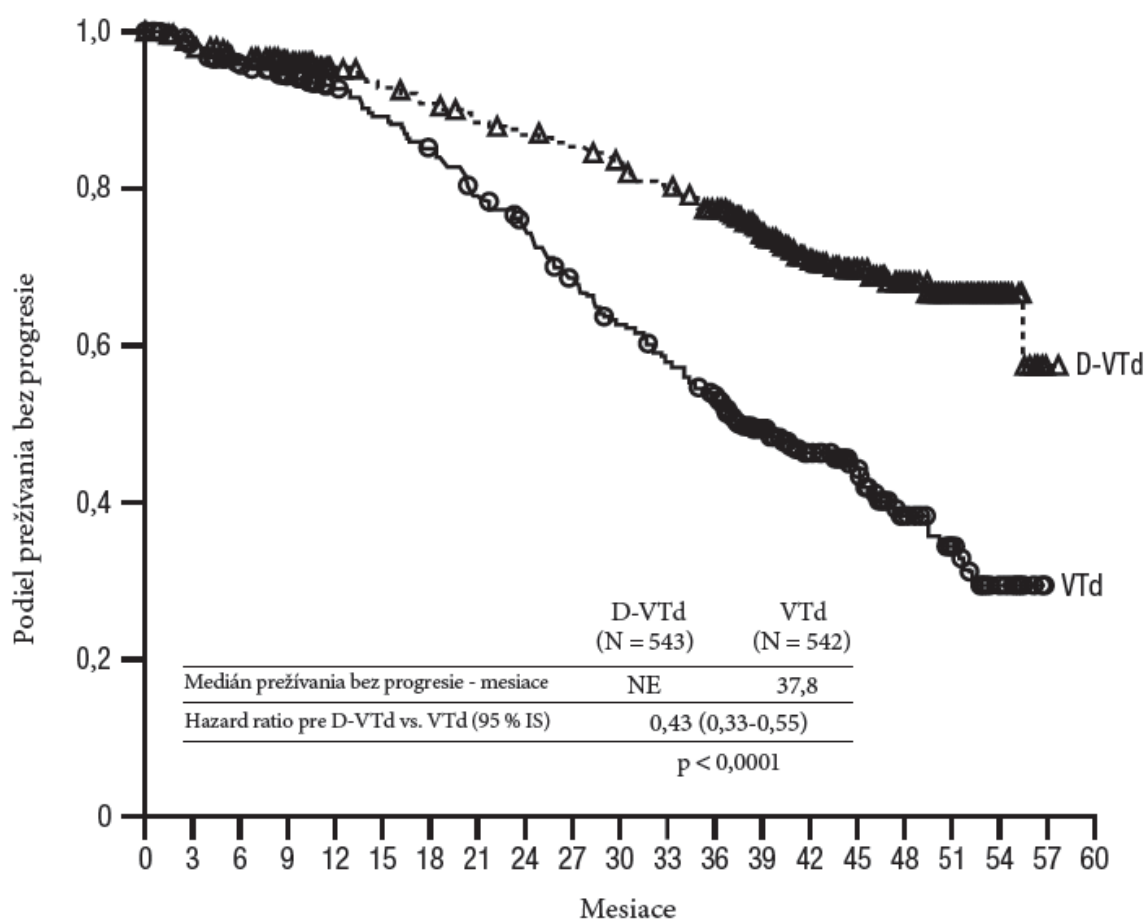
^c Na základe prahovej hodnoty 10^{-5} .

^d Bez ohľadu na odpoveď podľa IMWG.

^e Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad spoločného pomeru šancí pre stratifikované tabuľky.

Primárna analýza PFS, s mediánom sledovania 18,8 mesiaca, ukázala cenzurovaním pacientov, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu daratumumabom v druhej randomizácii HR = 0,50; 95 % IS: 0,34; 0,75; p = 0,0005. Výsledky aktualizovanej analýzy PFS s mediánom sledovania 44,5 mesiaca, cenzurovaní pacienti, ktorí boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu daratumumabom v druhej randomizácii, vykazovali HR = 0,43; 95 % IS: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Medián PFS v skupine D-VTd nebol dosiahnutý a v skupine VTd bol 37,8 mesiaca.

Obrázok 11: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3006



Počet v ohrození

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

Relabujúci/refraktérny mnohopočetný myelóm

Monoterapia:

Klinická účinnosť a bezpečnosť intravenózneho daratumumabu v monoterapii pri liečbe dospelých pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorých predchádzajúca liečba zahŕňala proteazómový inhibítor a imunomodulátor a ktorí preukázali progresiu ochorenia pri poslednej liečbe, bola preukázaná v dvoch otvorených štúdiách.

V štúdií MMY2002 dostávalo 106 pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom 16 mg/kg intravenózne daratumumab až do progresie ochorenia. Medián veku pacientov bol 63,5 rokov (rozpätie 31 až 84 rokov), 11 % pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov, 49 % bolo mužov a 79 % bolo belochov. Medián predchádzajúcich línií liečby, ktoré pacienti dostali, bol 5. Osemdesiat percent pacientov podstúpilo predtým autológnu transplantáciu kmeňových buniek. Predchádzajúce liečby zahŕňali bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) a carfilzomib (50 %). Na začiatku bolo 97 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby, 95 % bolo refraktérnych na proteazómový inhibítor (PI) a súčasne imunomodulátor (IMiD), 77 % bolo refraktérnych na alkylačné látky, 63 % bolo refraktérnych na pomalidomid a 48 % pacientov bolo refraktérnych na carfilzomib.

Výsledky účinnosti vopred plánovanej predbežnej analýzy založené na vyhodnotení nezávislou posudkovou komisiou sú uvedené v tabuľke 20 nižšie.

Tabuľka 20: Výsledky účinnosti vyhodnotené nezávislou posudkovou komisiou v štúdiu MMY2002

Kritérium účinnosti	Intravenózne daratumumab 16 mg/kg N = 106
Miera celkovej odpovede ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % IS (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Striktná kompletná odpoveď (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Kompletná odpoveď (CR) [n]	0
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Čiastočná odpoveď (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Miera klinického prínosu (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	7,4 (5,5, NE)
Medián doby do odpovede [mesiace (rozpätie)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primárne kritérium účinnosti (kritériá *International Myeloma Working Group*).

IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť (z angl. *not estimable*); MR = minimálna odpoveď (z angl. *minimal response*).

Miera celkovej odpovede (ORR, Overall Response Rate) v štúdiu MMY2002 bola podobná bez ohľadu na typ predchádzajúcej liečby myelómu.

Pri aktualizácii prežívania s mediánom sledovania 14,7 mesiaca bol medián OS 17,5 mesiaca (95 % IS: 13,7; nedá sa odhadnúť).

V štúdiu GEN501 dostávalo 42 pacientov s relabujúcim a refraktérnym mnohopočetným myelómom 16 mg/kg intravenózneho daratumumabu až do progresie ochorenia. Medián veku pacienta bol 64 rokov (rozpätie 44 až 76 rokov), 64 % bolo mužov a 76 % bolo belochov. Medián predchádzajúcich línií liečby bol 4. Sedemdesiatštyri percent pacientov absolvovalo predtým ASCT. Predchádzajúca liečba zahŕňala bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) a carfilzomib (19 %). Na začiatku bolo 76 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby, 64 % bolo refraktérnych PI a súčasne IMiD, 60 % bolo refraktérnych na alkylačné látky, 36 % bolo refraktérnych na pomalidomid a 17 % bolo refraktérnych na carfilzomib.

Vopred plánovaná predbežná analýza ukázala, že liečba daratumumabom v dávke 16 mg/kg viedla k 36 % miere celkovej odpovede s 5 % kompletných odpovedí a 5 % veľmi dobrých čiastočných odpovedí. Medián doby do odpovede bol 1 (rozpätie: 0,5 až 3,2) mesiac. Medián trvania odpovede nebol dosiahnutý (95 % IS: 5,6 mesiacov, nedá sa odhadnúť).

Pri aktualizácii prežívania s mediánom sledovania 15,2 mesiacov nebol medián OS dosiahnutý (95 % IS: 19,9 mesiacov, nedá sa odhadnúť), pričom 74 % jedincov bolo stále nažive.

Kombinovaná liečba s lenalidomidom

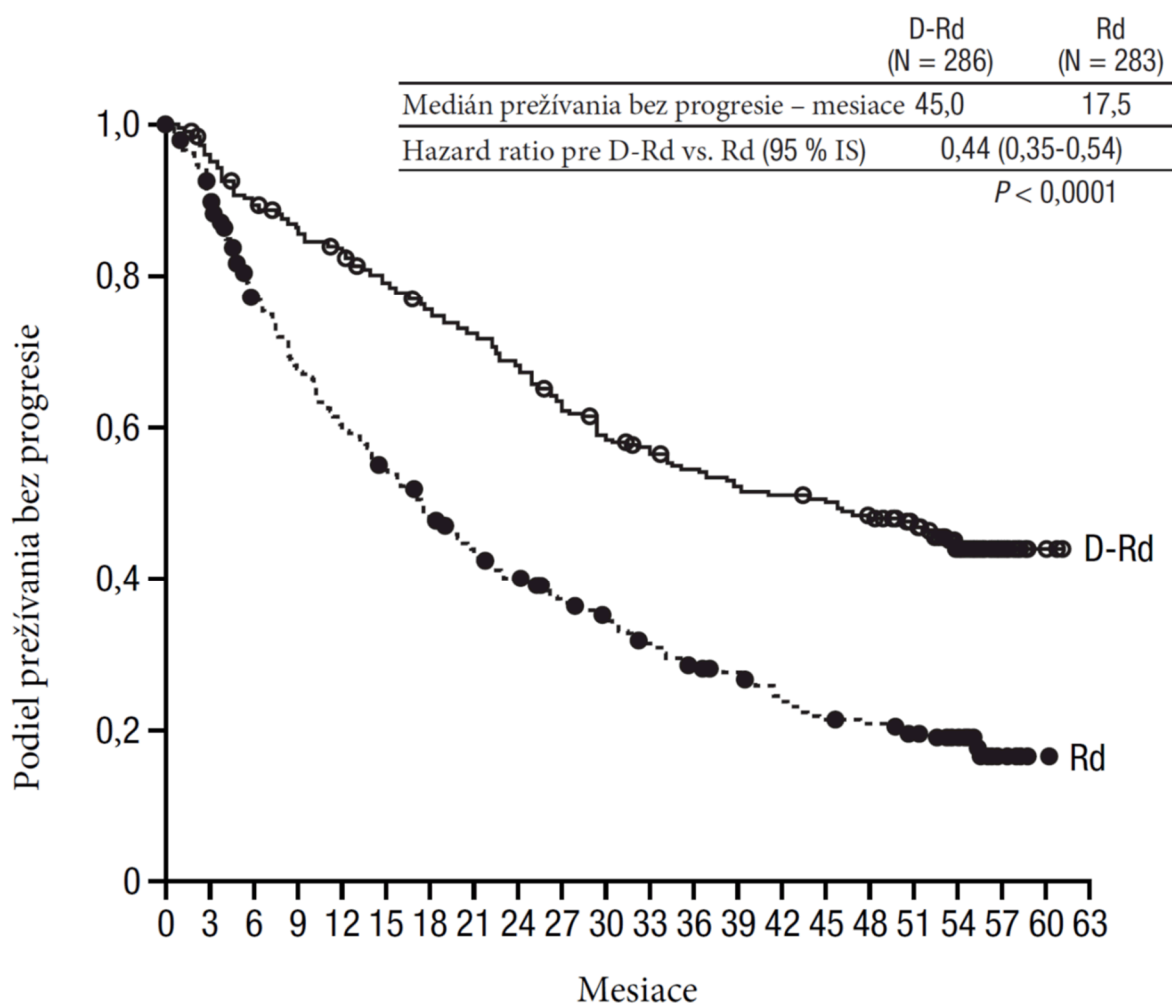
Štúdia MMY3003, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu intravenóznym daratumumabom 16 mg/kg v kombinácii s lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (DRd) s liečbou lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (Rd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Lenalidomid (25 mg jedenkrát denne perorálne v 1. – 21. deň opakovaných 28-dňových [4-týždňových] cyklov) bol podávaný s nízkou dávkou dexametazónu 40 mg/týždeň (alebo zníženou dávkou 20 mg/týždeň pacientom vo veku > 75 rokov alebo s BMI < 18,5). V dňoch podania infúzie intravenózneho daratumumabu sa podal dexametazón v dávke 20 mg ako liek pred infúziou a zostávajúca časť bola podaná deň po infúzii. Liečba pokračovala v oboch skupinách do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 569 pacientov; 286 do skupiny s kombináciou DRd a 283 do skupiny s kombináciou Rd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v skupine s intravenóznym daratumumabom a v kontrolnej skupine podobné. Medián veku pacientov bol 65 rokov (rozpätie 34 až 89 rokov) a 11 % bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov (86 %)

dostala predtým PI, 55 % pacientov dostalo predtým IMiD, vrátane 18 % pacientov, ktorí dostali predtým lenalidomid a 44 % pacientov dostalo predtým PI aj IMiD. Na začiatku liečby bolo 27 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby. Osemnásť percent (18 %) pacientov bolo refraktérnych len na PI a 21 % bolo refraktérnych na bortezomib. Pacienti refraktérni na lenalidomid boli vyradení zo štúdie.

S mediánom sledovania 13,5 mesiaca preukázala primárna analýza PFS v štúdií MMY3003 zlepšenie v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DRd a bol 18,4 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,37; 95 % IS: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 55 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd. Medián PFS bol 45,0 mesiaca v skupine DRd a 17,5 mesiaca v skupine Rd (HR = 0,44; 95 % IS: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), čo predstavuje 56 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených DRd (pozri obrázok 12).

Obrázok 12: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3003

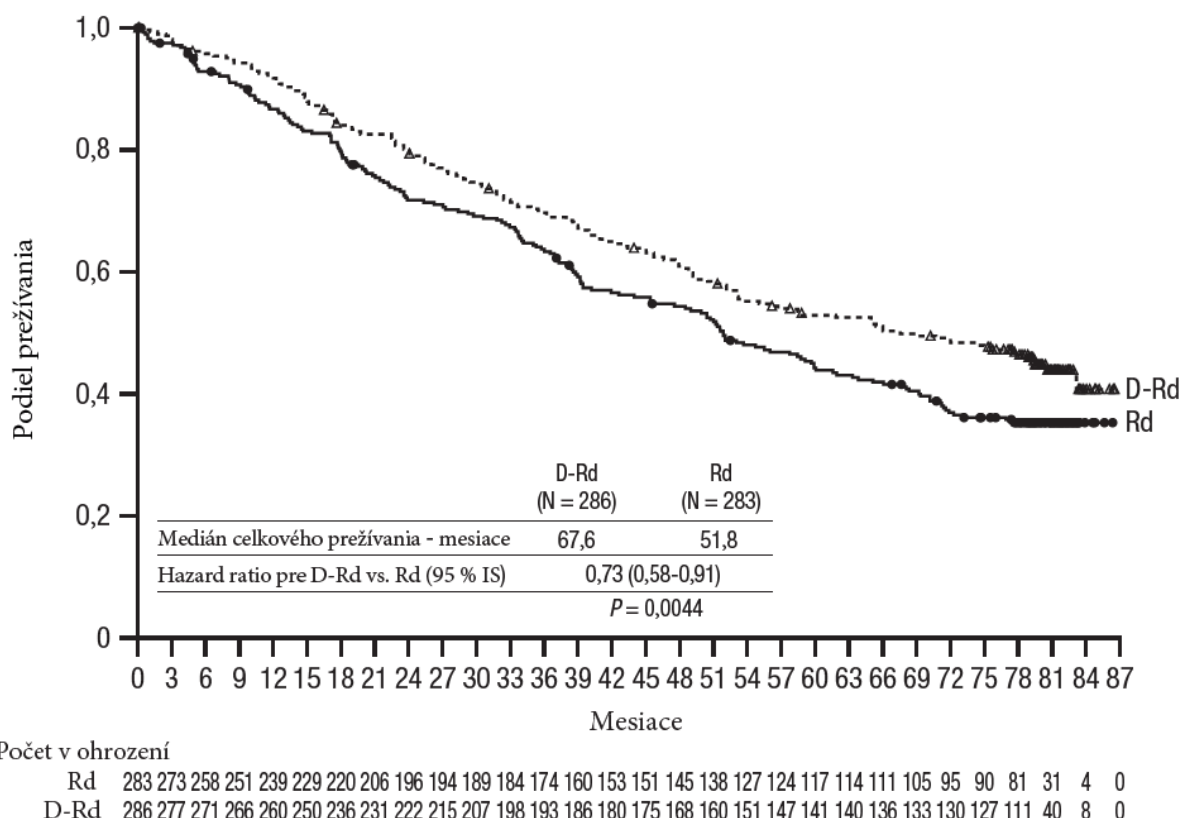


Počet v ohrození

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

Po mediáne sledovania 80 mesiacov preukázal DRd výhodu OS oproti skupine Rd (HR = 0,73; 95 % IS: 0,58; 0,91; $p = 0,0044$). Medián OS bol 67,6 mesiaca v skupine DRd a 51,8 mesiaca v skupine Rd.

Obrázok 13: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdiu MMY3003



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3003 sú uvedené nižšie v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3003

Počet pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Kompletná odpoveď (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Čiastočná odpoveď (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Medián doby do odpovede [mesiace (95 % IS)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Negatívna miera MRD (95 % IS) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Pomer šancí (odds ratio) s 95 % IS ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-hodnota ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba (z angl. *minimal residual disease*); IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť (z angl. *not estimable*).

^a p-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^b Založené na populácii s úmyslom liečby (z angl. *Intent-to-treat population*) a hranici 10^{-5} .

^c Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného pomeru šancí (OR; *odds ratio*). OR > 1 poukazuje na výhodu pre DRd.

^d p-hodnota je z Fisherovho exaktného testu.

Kombinovaná liečba s bortezomibom

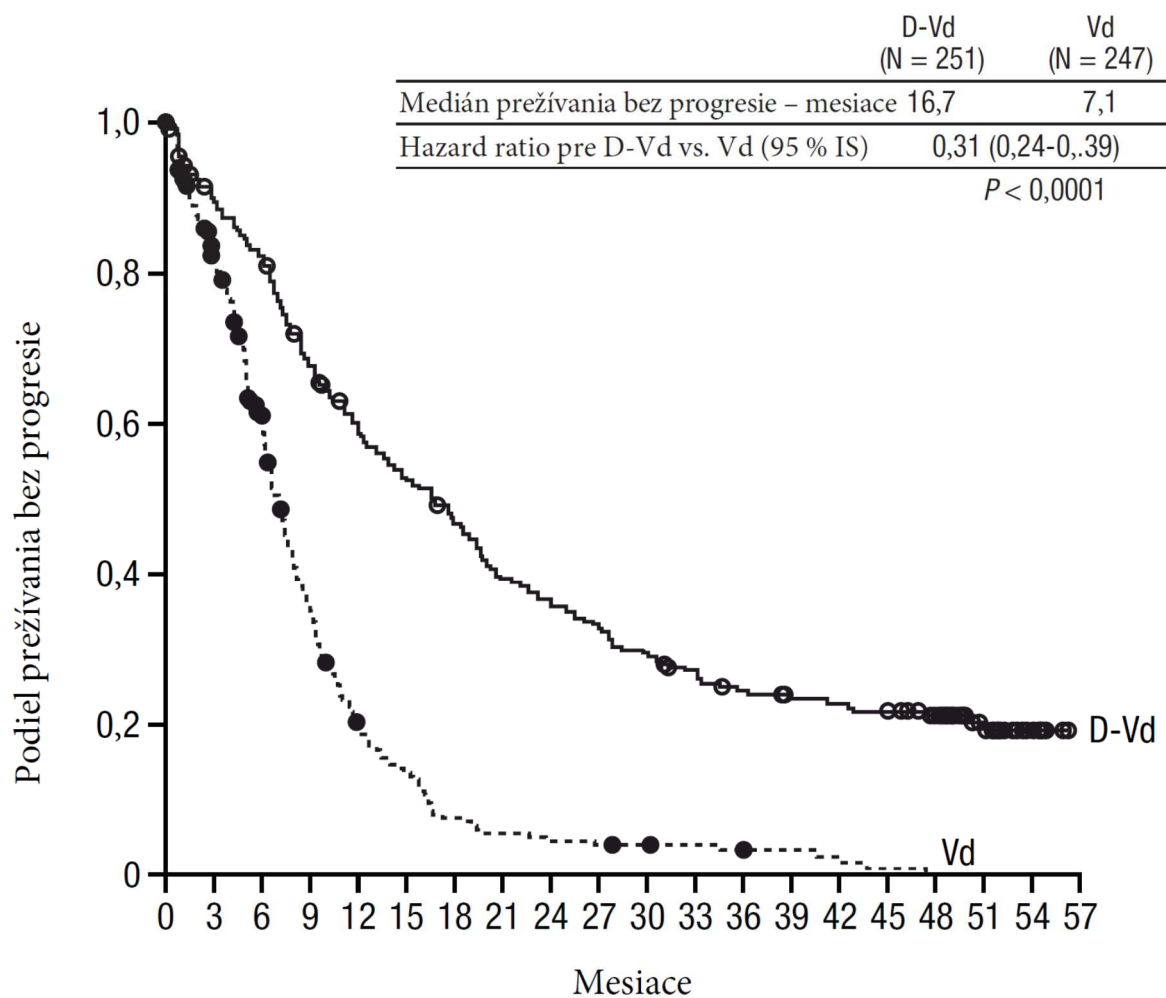
Štúdia MMY3004, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu intravenóznym daratumumabom 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (DVd) s liečbou bortezomibom a dexametazónom (Vd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Bortezomib bol podávaný subkutánnou injekciou alebo intravenóznou injekciou v dávke 1,3 mg/m² povrchu tela dvakrát týždenne počas dvoch týždňov (1., 4., 8. a 11. deň) opakovaných 21-dňových (3-týždňových)

liečebných cyklov, celkovo počas 8 cyklov. Dexametazón bol podávaný perorálne v dávke 20 mg v 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. deň každého z 8 cyklov bortezomibu (80 mg/týždeň počas dvoch z troch týždňov cyklu bortezomibu) alebo v zníženej dávke 20 mg/týždeň u pacientov vo veku > 75 rokov, s BMI < 18,5, s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus alebo s predchádzajúcou intoleranciou na liečbu steroidmi. V dňoch podania infúzie intravenózneho daratumumabu sa podal dexametazón v dávke 20 mg ako liek pred infúziou. Liečba intravenóznym daratumumabom pokračovala do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Celkovo bolo randomizovaných 498 pacientov; 251 na skupinu DVd a 247 na skupinu Vd. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli v skupine s intravenóznym daratumumabom a v kontrolnej skupine podobné. Medián veku pacienta bol 64 rokov (rozpätie 30 až 88 rokov) a 12 % bolo vo veku $\geq$ 75 rokov. Šesťdesiatdeväť percent (69 %) pacientov dostalo predtým PI (66 % dostalo bortezomib) a 76 % pacientov dostalo IMiD (42 % dostalo lenalidomid). Na začiatku liečby bolo 32 % pacientov refraktérnych na poslednú líniu liečby. Tridsaťtri percent (33 %) pacientov bolo refraktérnych len na IMiD a 28 % bolo refraktérnych na lenalidomid. Pacienti refraktérni na bortezomib boli vyradení zo štúdie.

S mediánom sledovania 7,4 mesiaca preukázala primárna analýza PFS v štúdiu MMY3004 zlepšenie v skupine DVd v porovnaní so skupinou Vd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DVd a bol 7,2 mesiaca v skupine Vd (HR [95 % IS]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001). Výsledky aktualizovanej analýzy PFS po mediáne sledovania 50 mesiacov naďalej vykazovali zlepšenie PFS u pacientov v skupine DVd v porovnaní so skupinou Vd. Medián PFS bol 16,7 mesiaca v skupine DVd a 7,1 mesiaca v skupine Vd (HR [95 % IS]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-hodnota < 0,0001), čo predstavuje 69 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených DVd oproti Vd (pozri obrázok 14).

Obrázok 14: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3004

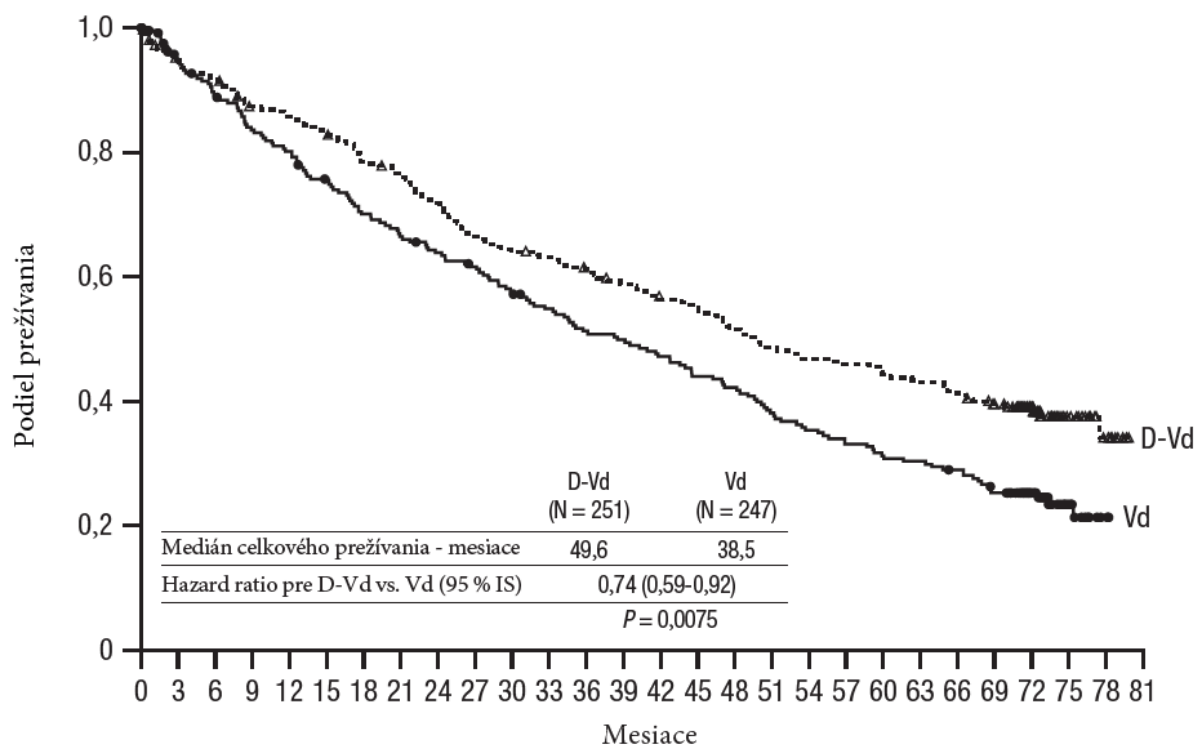


Počet v ohrození

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Po mediáne sledovania 73 mesiacov preukázal DVd výhodu OS oproti skupine Vd (HR = 0,74; 95 % IS: 0,59; 0,92; $p = 0,0075$). Medián OS bol 49,6 mesiaca v skupine DVd a 38,5 mesiaca v skupine Vd.

Obrázok 15: Kaplanova-Meierova krivka OS v štúdiu MMY3004



Počet v ohrození

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

Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004 sú uvedené nižšie v tabuľke 22.

Tabuľka 22: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004

Počet pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Celková odpoveď (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
Striktná kompletná odpoveď (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Kompletná odpoveď (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Čiastočná odpoveď (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Medián doby do odpovede [mesiace (rozpätie)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % IS)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Negatívna miera MRD (95 % IS) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2 % (0,3 %, 3,5 %)
Odds ratio s 95 % IS ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-hodnota ^d	0,0001	

DVd = daratumumab- borteomib-dexametazón; Vd = borteomib-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; IS = interval spoľahlivosti; NE = nedá sa odhadnúť.

^a p-hodnota z Cochranovho Mantelovho-Haenszelovho chí-kvadrát testu.

^b Založené na populácii s úmyslom liečby a hranici 10^{-5} .

^c Používa sa Mantelov-Haenszelov odhad bežného odds ratio. Odds ratio > 1 poukazuje na výhodu pre DVd.

^d p-hodnota je z Fisherovho exaktného testu.

Elektrofyziológia srdca

Daratumumab, ako veľký proteín, má nízku pravdepodobnosť priamych interakcií s iónovými kanálmi. Vplyv daratumumabu na QTc interval bol hodnotený v otvorenej štúdiu s 83 pacientmi (štúdia GEN501) s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom po infúziách daratumumabu (4 až 24 mg/kg). Lineárne zmiešané FK-FD analýzy nenaznačili žiadne väčšie zvýšenie v priemernom QTcF intervale (t. j., väčšie ako 20 ms) pri C_{max} daratumumabu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s DARZALEXOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mnohopočetným myelómom (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Expozícia daratumumabu u pacientov s mnohopočetným myelómom v štúdiu v monoterapii, po odporúčanom 1 800 mg podaní subkutánnej formy DARZALEXU (týždenne počas 8 týždňov, jedenkrát za dva týždne počas 16 týždňov, potom mesačne) v porovnaní so 16 mg/kg intravenózneho daratumumabu v rovnakom dávkovacom režime ukázala non-inferioritu pre koprímárny cieľový ukazovateľ maximálnej hodnoty C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred podaním dávky), s priemerom $\pm$ SD 593 $\pm$ 306 $\mu\text{g/ml}$ v porovnaní s 522 $\pm$ 226 $\mu\text{g/ml}$ pre intravenózne daratumumab, s pomerom geometrických priemerov 107,93 % (90 % IS: 95,74 – 121,67).

V kombinovanej štúdiu AMY3001 bola u pacientov s AL amyloidózou maximálna hodnota C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred podaním dávky) podobná maximálnej hodnote C_{trough} pri mnohopočetnom myelóme s priemernou hodnotou $\pm$ SD 597 $\pm$ 232 $\mu\text{g/ml}$ po odporúčanom podaní 1 800 mg subkutánnej formy DARZALEXU (týždenne počas 8 týždňov, každé dva týždne počas 16 týždňov, potom raz mesačne).

Po odporúčanej dávke 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu sa maximálne koncentrácie (C_{max}) zvýšili 4,8-násobne a celková expozícia ($AUC_{0-7 \text{ dni}}$) sa zvýšila 5,4-násobne od prvej dávky po poslednú týždennú dávku (8. dávka). Najvyššie minimálne koncentrácie DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu sa zvyčajne pozorujú na konci týždňových dávkovacích režimov pre monoterapiu aj pre kombinovanú liečbu.

Simulované minimálne koncentrácie u pacientov s mnohopočetným myelómom po 6 týždenných dávkach 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu pre kombinovanú liečbu boli podobné ako pre 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu v monoterapii.

U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vhodných na ASCT bola expozícia daratumumabu v kombinovanej štúdiu s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (štúdia MMY3014) podobná expozícii v monoterapii, s maximálnym priemerom C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred podaním dávky) $\pm$ SD 526 $\pm$ 209 $\mu\text{g/ml}$ po odporúčanom podaní 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu (týždenne počas 8 týždňov, každé dva týždne počas 16 týždňov, potom raz mesačne).

U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, u ktorých nebola plánovaná ASCT ako úvodná liečba alebo ktorí neboli vhodní na ASCT, bola expozícia daratumumabu v kombinovanej štúdiu s bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom (MMY3019) podobná ako pri monoterapii a iných kombinovaných liečbach po podobnom dávkovacom režime, s maximálnou priemernou hodnotou C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred podaním dávky) $\pm$ SD 407 $\pm$ 183 $\mu\text{g/ml}$ po odporúčanom podaní 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu (týždenne počas 6 týždňov, každé tri týždne počas 18 týždňov, potom mesačne).

U pacientov s mnohopočetným myelómom bola expozícia daratumumabu v kombinovanej štúdiu s pomalidomidom a dexametazónom (štúdia MMY3013) podobná expozícii v monoterapii, s maximálnym priemerom C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred podaním dávky) $\pm$ SD 537 $\pm$ 277 $\mu\text{g/ml}$ po odporúčanom podaní roztoku 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu (týždenne počas 8 týždňov, každé dva týždne počas 16 týždňov, potom raz mesačne).

U pacientov s tlejúcim mnohopočetným myelómom s vysokým rizikom rozvoja mnohopočetného myelómu bola expozícia daratumumabu v monoterapeutickej štúdiu (SMM3001) podobná ako pri monoterapii mnohopočetného myelómu s maximálnym priemerom C_{trough} (3. cyklus 1. deň pred

podaním dávky) $\pm$ SD 654 ± 243 $\mu\text{g/ml}$ po odporúčanom podaní 1 800 mg DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu (týždenne počas 8 týždňov, každé dva týždne počas 16 týždňov, potom mesačne).

Absorpcia a distribúcia

Pri odporúčanej dávke 1 800 mg u pacientov s mnohopočetným myelómom je absolútna biologická dostupnosť DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu 69 %, s rýchlosťou absorpcie $0,012 \text{ h}^{-1}$, pričom maximálne koncentrácie sa dosahujú po 70 až 72 h (T_{max}). Pri odporúčanej dávke 1 800 mg u pacientov s AL amyloidózou sa absolútna biologická dostupnosť neodhadla, konštanta miery absorpcie bola $0,77 \text{ deň}^{-1}$ (8,31 % CV) a maximálne koncentrácie sa dosiahli za 3 dni.

Priemerný odhad distribučného objemu na základe modelu pre centrálny kompartment bol 5,25 l (36,9 % CV) a pre periférny kompartment (V_2) 3,78 l pri daratumumabe v monoterapii a modelovaný priemerný odhad distribučného objemu pre V_1 bol 4,36 l (28,0 % CV) a pre V_2 2,80 l, keď sa daratumumab podával v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom pacientom s mnohopočetným myelómom. U pacientov s AL amyloidózou je podľa modelu odhadovaný zdanlivý distribučný objem po subkutánnom podaní 10,8 l (3,1 % CV). Tieto výsledky naznačujú, že daratumumab je primárne lokalizovaný v cievnom systéme s obmedzenou distribúciou do extravaskulárneho tkaniva.

Metabolizmus a eliminácia

Daratumumab vykazuje farmakokinetiku závislú od koncentrácie aj od času s paralelnou lineárnou a nelineárnou (saturateľnou) elimináciou, ktorá je charakteristická pre klírens sprostredkovaný cieľom. Priemerná hodnota klírnsu daratumumabu odhadovaná na základe populačného farmakokinetického modelu je 4,96 ml/h (58,7 % CV) u pacientov s daratumumabom v monoterapii a 4,32 ml/h (43,5 % CV) pri podávaní daratumumabu v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom. U pacientov s AL amyloidózou je zdanlivý klírens po subkutánnom podaní 210 ml/deň (4,1 % CV). Geometrický priemer pre eliminačný polčas spojený s lineárnou elimináciou na základe modelu je 20,4 dňa (22,4 % CV) u pacientov s mnohopočetným myelómom v monoterapii daratumumabom a 19,7 dňa (15,3 % CV) pri podávaní daratumumabu v kombinácii s pomalidomidom a dexametazónom a 27,5 dňa (74,0 % CV) u pacientov s AL amyloidózou. V prípade režimov monoterapie a kombinovanej liečby sa rovnovážny stav dosiahne približne o 5 mesiacov s dávkovaním každé 4 týždne pri odporúčanej dávke a schéme (1 800 mg; jedenkrát týždenne počas 8 týždňov, každé 2 týždne počas 16 týždňov a potom každé 4 týždne).

Populačné farmakokinetické analýzy sa uskutočnili na základe údajov zo štúdií s mnohopočetným myelómom vrátane tlejúceho myelómu s použitím monoterapie a kombinovanej liečby DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu a predpokladané farmakokinetické expozície sú zhrnuté v tabuľke 23. Expozície daratumumabu boli podobné medzi pacientmi liečenými DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu v monoterapii a v kombinovaných terapiách.

Tabuľka 23: Expozícia daratumumabu po podaní subkutánnej formy DARZALEXU (1 800 mg) alebo intravenózneho daratumumabu (16 mg/kg) v monoterapii u pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane tlejúceho mnohopočetného myelómu

PK parametre	Cykly	subkutánnny daratumumab Medián (5.; 95. percentil) pri mohopočetnom myelóme	subkutánnny daratumumab Medián (5.; 95. percentil) pri tlejúcom mohopočetnom myelóme	intravenóznny daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{trough} ($\mu\text{g/ml}$)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)

	2. cyklus, posledná týždenná dávka (C_{trough} v 1. deň 3. cyklus)	563 (177; 1063)	690 (269; 1 034)	472 (144; 809)
C_{max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	592 (234; 1114)	780 (340; 1 152)	688 (369; 1061)
$AUC_{0-7 \text{ dni}}$ (µg/ml•deň)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	720 (293; 1274)	861 (529; 1 325)	1187 (773; 1619)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	4017 (1515; 7564)	5 043 (2 242; 7 426)	4019 (1740; 6370)

Predpokladané FK expozície 526 pacientov s mnohopočetným myelómom vhodných na transplantáciu, ktorí dostávali DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu v kombinácii s VRd, sú zhrnuté v tabuľke 24.

Tabuľka 24: Expozícia daratumumabu po podaní subkutánnej formy DARZALEXU (1 800 mg) v kombinácii s VRd u pacientov s mnohopočetným myelómom vhodných na transplantáciu

Farmakokinetické parametre	Cykly	subkutánný daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{trough} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	113 (66; 171)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka (C_{trough} v 1. deň 3. cyklu)	651 (413; 915)
C_{max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	117 (67; 179)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	678 (431; 958)
$AUC_{0-7 \text{ dni}}$ (µg/ml•deň)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	643 (322; 1 027)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	4 637 (2 941; 6 522)

Populačná farmakokinetická analýza s použitím údajov z kombinovanej liečby DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu u pacientov s AL amyloidózou bola vykonaná s údajmi od 211 pacientov. Pri odporúčanej dávke 1 800 mg boli predpokladané koncentrácie daratumumabu o niečo vyššie, ale zvyčajne v rovnakom rozmedzí v porovnaní s pacientmi s mnohopočetným myelómom.

Tabuľka 25: Expozícia daratumumabu po podaní subkutánnej formy DARZALEXU (1 800 mg) u pacientov s AL amyloidózou

Farmakokinetické parametre	Cykly	subkutánný daratumumab Medián (5.; 95. percentil)
C_{trough} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	138 (86; 195)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka (C_{trough} v 1. deň 3. cyklus)	662 (315; 1037)
C_{max} (µg/ml)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	151 (88; 226)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	729 (390; 1 105)
$AUC_{0-7 \text{ dni}}$ (µg/ml•deň)	1. cyklus, 1. týždenná dávka	908 (482; 1 365)
	2. cyklus, posledná týždenná dávka	4855 (2 562; 7 522)

Osobitné populácie

Vek a pohlavie

Na základe populačných farmakokinetických analýz u pacientov (33 – 92 rokov) dostávajúcich monoterapiu alebo rôzne kombinované terapie nemal vek štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku daratumumabu. Pre pacientov nie je potrebná individualizácia na základe veku.

Pohlavie malo štatisticky významný vplyv na parametre PK u pacientov s mnohopočetným myelómom, ale nie u pacientov s AL amyloidózou. U žien sa pozorovala mierne vyššia expozícia ako u mužov, ale rozdiel v expozícii sa nepovažuje za klinicky významný. Pre pacientov nie je potrebná individualizácia na základe pohlavia.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie so subkutánnou formou DARZALEXU u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Analýzy populačnej farmakokinetiky sa uskutočnili na základe existujúcich údajov o funkcii obličiek u pacientov s mnohopočetným myelómom dostávajúcich monoterapiu subkutánnou formou DARZALEXU alebo rôzne kombinované terapie u pacientov s mnohopočetným myelómom alebo s AL amyloidózou. Medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek a pacientmi s normálnou funkciou obličiek neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie so subkutánnou formou DARZALEXU u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Analýzy populačnej farmakokinetiky sa uskutočnili u pacientov s mnohopočetným myelómom dostávajúcich subkutánnu formu DARZALEXU v monoterapii alebo rôzne kombinované terapie u pacientov s mnohopočetným myelómom a s AL amyloidózou. Medzi pacientmi s normálnou funkciou pečene a pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene neboli pozorované klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu. Bolo len veľmi málo pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene na vyvodenie zmysluplných záverov pre tieto populácie.

Rasa

Na základe štyroch populačných farmakokinetických analýz u pacientov dostávajúcich subkutánnu formu DARZALEXU ako monoterapiu, alebo ako rôzne kombinované terapie bola expozícia daratumumabu medzi rôznymi rasami podobná.

Telesná hmotnosť

Podaním konštantnej dávky 1 800 mg subkutánnej formy DARZALEXU v monoterapii sa dosiahla primeraná expozícia pre všetky podskupiny telesnej hmotnosti. U pacientov s mnohopočetným myelómom priemerná hodnota C_{trough} v 1. deň 3. cyklu v podskupine s nižšou telesnou hmotnosťou (< 65 kg) bola o 60 % vyššia a v podskupine s vyššou telesnou hmotnosťou (> 85 kg) o 12 % nižšia ako v podskupine s intravenóznym podaním daratumumabu. U niektorých pacientov telesnou hmotnosťou > 120 kg bola pozorovaná nižšia expozícia, čo môže viesť k zníženiu účinnosti. Toto pozorovanie je však založené na obmedzenom počte pacientov.

U pacientov s AL amyloidózou sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v hodnote C_{trough} v závislosti od telesnej hmotnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické údaje boli odvodené zo štúdií s daratumumabom na šimpanzoch a so zástupnou protilátkou proti CD38 na makakoch jávskych (rod *Cynomolgus*). Nevykonali sa testy chronickej toxicity.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na stanovenie karcinogénneho potenciálu daratumumabu.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách hodnotiace potenciálne účinky daratumumabu na reprodukciu alebo vývin alebo na stanovenie potenciálnych účinkov na fertilitu samcov a samíc.

Pre rekombinantnú ľudskú hyaluronidázu sa nevykonali žiadne štúdie karcinogenity, genotoxicity ani fertility. U opíc, ktoré dostávali 22 000 U/kg/týždeň subkutánne (12-krát vyššia dávka ako dávka pre človeka) počas 39 týždňov, nedošlo k žiadnym účinkom na reprodukčné tkanivá a funkciu ani

k systémovej expozícii hyaluronidázy. Keďže hyaluronidáza je rekombinantná forma endogénnej ľudskej hyaluronidázy, nepredpokladá sa žiadna karcinogenita, mutagenéza ani účinky na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20)
L-histidín
L-histidín monohydrochlorid monohydrát
L-metionín
Polysorbát 20 (E432)
sorbitol (E420)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie používať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky

V čase použiteľnosti sa liek v neprepichnutých liekovkách môže uchovávať pri izbovej teplote ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) počas jedného obdobia až 24 hodín. Po vybratí lieku z chladničky sa liek nesmie vrátiť do chladničky (pozri časť 6.6).

Pripravená injekčná striekačka

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola v prípade injekčnej striekačky preukázaná počas 24 hodín v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$), po čom nasleduje najviac 12 hodín pri teplote $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pri dennom svetle. Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda otvorenia nevylučuje riziko kontaminácie mikróbmi, sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania je zodpovedný používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie otvoreného lieku (pozri časť 6.3).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml roztoku v sklenenej injekčnej liekovke typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým vyklápacím viečkom obsahujúceho 1 800 mg daratumumabu. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu je určený len na jednorazové použitie a je pripravený na použitie.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu má byť číry až opalizujúci a bezfarebný až žltý roztok. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriehľadné častice, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné iné cudzorodé častice.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu je kompatibilný s polypropylénovým alebo polyetylénovým materiálom injekčnej striekačky; so subkutánnymi infúznymi súpravami z polypropylénu, polyetylénu alebo polyvinylchloridu (PVC) a s ihlami z nehrdzavejúcej ocele na premiestnenie a podanie.

Neotvorená injekčná liekovka

Vyberte injekčnú liekovku DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu z chladničky (2 °C – 8 °C) a nechajte zohriať na izbovú teplotu (≤ 30 °C). Neprepichnutá injekčná liekovka sa môže uchovávať pri izbovej teplote a dennom svetle maximálne 24 hodín v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Chráňte pred priamym slnečným svetlom. Nepretrepávajte.

Pripravená injekčná striekačka

Dávkovaciú striekačku pripravte v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Odoberte 15 ml z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky použitím prenosovej ihly s veľkosťou 18G – 22G so štandardným skosením, aby sa minimalizovalo riziko preniknutia zátky. Vpichnete ihlu do injekčnej liekovky pod 90° uhlom v rámci krúžku zátky a minimalizujte počet vpichov, aby ste predišli rozpadnutiu zátky. Skontrolujte obsah injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že neobsahuje pevné častice, nemá zmenenú farbu ani neobsahuje iné cudzie častice. Po premiestnení z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky uchovávajte roztok DARZALEXU na subkutánnu injekciu najviac 24 hodín v chladničke, po čom nasleduje najviac 12 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C a dennom svetle (pozri časť 6.3). Ak sa roztok uchováva v chladničke, nechajte ho pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1101/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. máj 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. január 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA
ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA
A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Írsko

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon, Kórejská republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa musí pred uvedením DARZALEXU (daratumumabu) na trh v každom členskom štáte (MS) dohodnúť na obsahu a formáte edukačných materiálov, zameraných na zvýšenie povedomia o Dôležitom identifikovanom riziku „Interferencia so skúškami krvnej compatibility (vedľajšie antigény) (Pozitívny nepriamy Coombsov test)“ a poskytnutí návodu, ako ho riadiť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, kde je DARZALEX (daratumumab) uvedený na trh, všetci poskytovatelia zdravotnej starostlivosti a pacienti, ktorí budú predpisovať, vydávať a prijímať tento liek majú prístup k/je im poskytnuté nižšie uvedené.

Edukačné materiály pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a transfúzne centrá musia obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Návod pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a transfúzne centrá s upozornením na riziko ovplyvnenia testovania krvi a jeho minimalizáciu;
- Pohotovostnú kartu pacienta.

Návod pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti a transfúzne centrá musí obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Všetci pacienti majú byť klasifikovaní a testovaní pred začiatkom liečby daratumumabom; prípadne sa môže zväziť určenie fenotypu;
- Daratumumabom sprostredkovaný pozitívny nepriamy Coombsov test (ovplyvňujúci cross-matching krvi) môže pretrvávajúť 6 mesiacov po poslednej infúzii lieku, preto by mal poskytovateľ zdravotnej starostlivosti odporučiť pacientovi nosiť Pohotovostnú kartu pacienta po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby;
- Daratumumab naviazaný na červené krvinky (erytrocyty), môže maskovať detekciu protilátok proti vedľajším antigénom v sére pacienta;
- Stanovenie krvnej skupiny pacienta AB0 a Rh faktora nie sú ovplyvnené;
- Metódy na zníženie interferencie zahŕňajú ošetrovanie činidla erytrocytov ditiotreitolom (DTT) na prerušenie väzby daratumumabu alebo iné lokálne validované metódy. Vzhľadom na to, že systém krvných skupín Kell je tiež citlivý na ošetrovanie pomocou DTT, po vylúčení alebo identifikácii protilátok pomocou DTT-ošetrovaných erytrocytov majú byť podané Kell-negatívne jednotky. Prípadne sa môže zväziť určenie genotypu;
- V prípade naliehavej potreby transfúzie, „non-cross matched“ AB0 / RhD kompatibilné jednotky erytrocytov môžu byť podané podľa miestnej praxe transfúzneho centra;

- V prípade plánovanej transfúzie by poskytovateľ zdravotnej starostlivosti mal informovať transfúzne centrum o interferencii s nepriamym antiglobulínovým testom;
- Odkaz na potrebu konzultovať Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC);
- Odkaz na potrebu dávať pacientom Pohotovostnú kartu pacienta a odporučiť im konzultovať Písomnú informáciu pre používateľa (PIL).

Pohotovostná karta pacienta musí obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Upozornenie pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ktorí liečia pacientov v ktoromkoľvek štádiu, a to aj v podmienkach mimoriadneho stavu, že pacient užíva DARZALEX (daratumumab), a že táto liečba je spojená s Dôležitým rizikom ovplyvnenia skúšok krvnej compatibility (vedľajšie antigény) (pozitívny nepriamy Coombsov test), ktoré by mohlo pretrvávajúť po dobu 6 mesiacov po poslednej infúzii lieku, a jasný odkaz, že pacient by mal aj naďalej nosiť túto kartu po dobu 6 mesiacov po ukončení liečby;
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho DARZALEX (daratumumab);
- Odkaz na potrebu konzultovať Písomnú informáciu pre používateľa (PIL).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRE INICIAČNÉ BALENIE POZOSTÁVAJÚCE Z 11 INJEKČNÝCH LIEKOVIEK (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
daratumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420), voda na injekcie. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
Iniciačné balenie: 11 injekčných liekoviek (6 injekčných liekoviek á 5 ml + 5 injekčných liekoviek á 20 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1101/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA (100 mg/400 mg) PRE 1 INJEKČNÚ LIEKOVKU AKO SÚČASŤ
BALENIA/KOMPONENTU INICIAČNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)**

1. NÁZOV LIEKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
daratumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420), voda na injekcie. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka, 100 mg/5 ml
1 injekčná liekovka, 400 mg/20 ml
Komponenty iniciačného balenia nesmú byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1101/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA (100 mg/400 mg) (S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
daratumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 100 mg daratumumabu (20 mg/ml).
Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 400 mg daratumumabu (20 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420), voda na injekcie. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka, 100 mg/5 ml
1 injekčná liekovka, 400 mg/20 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po riedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1101/001

EU/1/16/1101/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok
daratumumab
Na intravenózne použitie po riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

DARZALEX 1 800 mg injekčný roztok
daratumumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 15 ml injekčná liekovka obsahuje 1 800 mg daratumumabu (120 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420), voda na injekcie. Pre ďalšie informácie si pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na subkutánne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Nepretrepávajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1101/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

DARZALEX 1 800 mg injekčný roztok
daratumumab
Subkutánne použitie
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

15 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok daratumumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je DARZALEX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný DARZALEX
3. Ako sa DARZALEX podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DARZALEX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DARZALEX a na čo sa používa

Čo je DARZALEX

DARZALEX je liek na liečbu nádorového ochorenia, ktorý obsahuje liečivo daratumumab. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Monoklonálne protilátky sú proteíny, ktoré boli navrhnuté tak, aby rozpoznali a naviazali sa na špecifické miesta v tele. Daratumumab bol navrhnutý tak, aby sa naviazal na špecifické nádorové bunky vo vašom tele, aby mohol váš imunitný systém nádorové bunky zničiť.

Na čo sa DARZALEX používa

DARZALEX sa používa u dospelých vo veku 18 rokov alebo starších, ktorí majú typ nádorového ochorenia nazývaný „mnohopočetný myelóm“. Ide o nádorové ochorenie kostnej drene.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný DARZALEX

DARZALEX vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na daratumumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte DARZALEX, ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný DARZALEX.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný DARZALEX, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Reakcie súvisiace s infúziou

DARZALEX sa podáva ako infúzia do žily. Pred každou infúziou DARZALEXU a po nej budete dostávať lieky, ktoré pomáhajú znížiť riziko reakcie súvisiacej s infúziou (pozri „Lieky podávané počas liečby DARZALEXOM“ v 3. časti). Tieto reakcie sa môžu vyskytnúť počas podávania infúzie alebo v priebehu 3 dní po infúzii.

V niektorých prípadoch môžete mať závažnú alergickú reakciu, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním alebo svrbivú vyrážku (žihľavka). Niektoré závažné alergické reakcie a iné závažné reakcie súvisiace s infúziou viedli k úmrtiu.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorákoľvek z reakcií súvisiacich s infúziou alebo súvisiace príznaky, ktoré sú uvedené na začiatku 4. časti.

Ak sa u vás vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, môžete potrebovať ďalšie lieky alebo môže byť potrebné infúziu spomaliť alebo zastaviť. Ak tieto reakcie ustúpia alebo sa zmiernia, možno s podávaním infúzie znovu začať.

Výskyt týchto reakcií je najpravdepodobnejší pri prvej infúzii. Ak ste už raz mali reakciu súvisiacu s infúziou, je menej pravdepodobné, že sa znovu vyskytne. Váš lekár môže rozhodnúť, že nebude používať DARZALEX, ak máte silnú reakciu súvisiacu s infúziou.

Znížený počet krviniek

DARZALEX môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami, a krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie, ako je horúčka, alebo akékoľvek príznaky zníženého počtu krvných doštičiek, ako sú modriny alebo krvácanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Transfúzie krvi

Ak potrebujete transfúzie krvi, urobí sa najskôr krvný test na určenie vašej krvnej skupiny.

DARZALEX môže ovplyvniť výsledky tohto krvného testu. Povedzte osobe, ktorá vykonáva test, že používate DARZALEX.

Hepatitída B (zápal pečene)

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali, alebo ak práve máte infekciu hepatitídy B. Je to preto, lebo DARZALEX môže spôsobiť, že sa vírus hepatitídy B stane znovu aktívnym. Váš lekár bude kontrolovať prejavy infekcie pred, počas a nejaký čas po liečbe DARZALEXOM. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa cítite viac unavený alebo ak vám zožltne pokožka alebo očné bielka.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte DARZALEX deťom ani dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo nie je známe, aký bude mať liek na nich vplyv.

Iné lieky a DARZALEX

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných liekov.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám bude podaný DARZALEX.

Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vy a váš lekár rozhodnete, či je prínos tohto lieku väčší ako riziko pre vaše dieťa.

Antikoncepcia

Ženy, ktorým sa podáva DARZALEX, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po nej.

Dojčenie

Vy a váš lekár rozhodnete, či je prínos dojčenia väčší ako riziko pre vaše dieťa. Je to preto, že liek môže prejsť do materského mlieka a nie je známe, aký bude mať vplyv na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití DARZALEXU môžete cítiť únavu, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

DARZALEX obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (HFI, z angl. *hereditary fructose intolerance*), zriedkavé genetické ochorenie, nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak máte HFI, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

DARZALEX obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v každom ml, čo zodpovedá 2,0 mg v 5 ml injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v každom ml, čo zodpovedá 8,0 mg v 20 ml injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa DARZALEX podáva

Aké množstvo lieku vám bude podané

Váš lekár určí vašu dávku a rozvrh podávania DARZALEXU. Dávka DARZALEXU bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti.

Zvyčajná úvodná dávka DARZALEXU je 16 mg na kilogram telesnej hmotnosti. DARZALEX môže byť podávaný samostatne alebo spolu s inými liekmi používanými na liečbu mnohopočetného myelómu.

Ak sa DARZALEX podáva samostatne, má sa podávať nasledovne:

- jedenkrát týždenne prvých 8 týždňov;
- potom jedenkrát každé 2 týždne počas 16 týždňov;
- následne jedenkrát každé 4 týždne, pokiaľ sa váš stav nezhorší.

Ak sa DARZALEX podáva spolu s inými liekmi, váš lekár môže zmeniť čas medzi dávkami i to, koľko liečebných cyklov dostanete.

V prvom týždni vám lekár môže dávku DARZALEXU rozdeliť a podať v dvoch po sebe idúcich dňoch.

Ako sa liek podáva

DARZALEX vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa niekoľko hodín formou infúzie do žily („intravenózna infúzia“).

Lieky podávané počas liečby DARZALEXOM

Môžu vám byť podané lieky na zníženie možnosti výskytu pásového oparu.

Pred každou infúziou DARZALEXU dostanete lieky, ktoré pomôžu znížiť riziko reakcií súvisiacich s infúziou. Tieto môžu zahŕňať:

- lieky na alergické reakcie (antihistaminiká);
- lieky proti zápalu (kortikosteroidy);
- lieky proti horúčke (ako je paracetamol).

Po každej infúzii DARZALEXU vám budú podané lieky (ako sú kortikosteroidy) na zníženie rizika výskytu reakcií súvisiacich s infúziou.

Ľudia s problémami s dýchaním

Ak máte problémy s dýchaním, ako je astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), budú vám podávané lieky určené na inhaláciu (vdychovanie), ktoré vám pomôžu pri problémoch s dýchaním:

- lieky pomáhajúce udržať priechodnosť dýchacích ciest v pľúcach (bronchodilatanciá);
- lieky znižujúce opuch a podráždenie v pľúcach (kortikosteroidy).

Ak vám bolo podané viac DARZALEXU, ako malo

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. V prípade málo pravdepodobného podania príliš veľkého množstva (predávkovanie), bude váš lekár u vás sledovať vedľajšie účinky.

Ak zabudnete na termín podania DARZALEXU

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky termíny podania lieku, aby bola liečba účinná. Ak vynecháte niektorý termín, dohodnite si ďalší čo najskôr.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Reakcie súvisiace s infúziou

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich prejavov reakcie súvisiacej s infúziou počas infúzie alebo 3 dni po nej. Môžete potrebovať iné lieky alebo bude potrebné infúziu spomaliť alebo zastaviť.

Tieto reakcie zahŕňajú nasledujúce príznaky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- triaška
- bolesť hrdla, kašeľ
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- svrbenie v nose, výtok z nosa alebo upchatý nos
- pocit dýchavičnosti alebo iné problémy s dýchaním.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nepohodlie na hrudi
- točenie hlavy alebo závrat (hypotenzia)
- svrbenie
- dychčanie (sipot pri dýchaní).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním alebo svrbivú vyrážku (žihľavka). Pozri časť 2.
- bolesť oka
- rozmazané videnie.

Ak sa u vás vyskytne niektorá z vyššie uvedených reakcií súvisiacich s infúziou, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- horúčka
- pocit veľkej únavy
- hnačka
- bolesť brucha
- zápcha
- znížená chuť do jedla

- ťažkosti so spánkom
- bolesť hlavy
- pocit závratu
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť mravčenie, znecitlivenie alebo bolesť
- vysoký krvný tlak
- kožná vyrážka
- svalové kŕče
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel
- pocit slabosti
- bolesť svalov a kĺbov (vrátane bolesti chrbta a bolesti svalov na hrudníku)
- infekcia pľúc (zápal pľúc)
- zápal priedušiek
- infekcia dýchacích ciest – ako je nos, dutiny alebo hrdlo
- nízky počet červených krviniek, ktoré v krvi prenášajú kyslík (anémia)
- nízky počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami (neutropénia, lymfopénia, leukopénia)
- nízky počet krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopénia)
- nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)
- nezvyčajný pocit na pokožke (napríklad mravčenie alebo pocit, že vám po nej niečo lezie)
- COVID-19.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nepravidelný tlkot srdca (atriálna fibrilácia)
- hromadenie tekutiny v pľúcach, čo spôsobuje dýchavičnosť
- infekcia močových ciest
- závažná infekcia v celom tele (sepsa)
- dehydratácia
- mdloby
- zimnica
- vysoká hladina cukru v krvi
- nízka hladina vápnika v krvi
- nízka hladina protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ v krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (hypogamaglobulinémia)
- zápal pankreasu (podžalúdková žľaza)
- svrbenie
- infekcia typom herpetického vírusu (cytomegalovírusová infekcia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pečene (hepatitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DARZALEX

DARZALEX sa bude uchovávať v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na nálepke injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C-8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník zlikviduje všetky lieky, ktoré sa nebudú ďalej používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DARZALEX obsahuje

- Liečivo je daratumumab. Jeden ml koncentrátu obsahuje 20 mg daratumumabu. Jedna injekčná liekovka s 5 ml koncentrátu obsahuje 100 mg daratumumabu. Jedna injekčná liekovka s 20 ml koncentrátu obsahuje 400 mg daratumumabu.
- Ďalšie zložky sú L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420) a voda na injekcie (pozri „DARZALEX obsahuje sorbitol“ v 2. časti).

Ako vyzerá DARZALEX a obsah balenia

DARZALEX je infúzny koncentrát a je to bezfarebná až žltá tekutina.

DARZALEX sa dodáva v papierovej škatuli obsahujúcej 1 sklenenú injekčnú liekovku.

DARZALEX je tiež dodávaný ako iniciačné balenie obsahujúce 11 injekčných liekoviek:

(6 injekčných liekoviek á 5 ml + 5 injekčných liekoviek á 20 ml).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Výrobca

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

Holandsko

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955

jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Tel: +372 617 7410

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη

A.E.B.E.

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 ehf.

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

JNJ-SI-safety@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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Prípravte roztok na infúziu použitím aseptickkej techniky nasledovne:

- Na základe hmotnosti pacienta vypočítajte dávku (mg), celkový objem (ml) potrebného roztoku DARZALEXU a potrebný počet injekčných liekoviek DARZALEXU.
- Skontrolujte, že roztok DARZALEXU je bezfarebný až žltý. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné častice.
- Použitím aseptickkej techniky odoberte z infúzneho vaku/nádoby taký objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), ktorý zodpovedá požadovanému objemu roztoku DARZALEXU.
- Odoberte potrebné množstvo roztoku DARZALEXU a zried'te ho na príslušný objem pridaním do infúzneho vaku/nádoby obsahujúcej injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Infúzne vaky/nádoby musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefínov (PP+PE). Zried'te za príslušných aseptických podmienok. Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Opatrne obracajte vak/nádobu za účelom premiešania roztoku. Nepretrepávajte.
- Pred podaním parenterálne lieky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice a nemajú zmenenú farbu. Zriedený roztok môže obsahovať veľmi malé, priesvitné až biele proteínové častice, pretože daratumumab je proteín. Nepoužívajte, ak spozorujete viditeľne nepriesvitné častice, zmenu farby alebo cudzorodé častice.
- Vzhľadom na to, že DARZALEX neobsahuje konzervačnú látku, zriedený roztok sa má podať do 15 hodín (vrátane času podania infúzie) pri izbovej teplote (15 °C-25 °C) a dennom svetle.
- Ak sa nepoužije ihneď, zriedený roztok môže byť pred podaním uchovávaný do 24 hodín v chladničke (2 °C-8 °C) a chránený pred svetlom. Neuchováajte v mrazničke.
- Zriedený roztok podajte intravenóznou infúziou použitím infúznej súpravy s regulátorom prietoku a in-line, sterilným, nepyrogénnym, proteíny málo viažucim polyetersulfónovým (PES) filtrom (veľkosť pórov 0,22 alebo 0,2 mikrometra). Musia sa použiť súpravy z polyuretánu (PU), polybutadiénu (PBD), PVC, PP alebo PE.
- Nepodávajte infúziu DARZALEXU súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými látkami.
- Neuchováajte žiadnu nepoužitú časť infúzneho roztoku pre opakované použitie. Akýkoľvek nepoužitý liek a odpad z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Písomná informácia pre používateľa

DARZALEX 1 800 mg injekčný roztok daratumumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je DARZALEX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný DARZALEX
3. Ako sa DARZALEX podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DARZALEX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DARZALEX a na čo sa používa

Čo je DARZALEX

DARZALEX je liek, ktorý obsahuje liečivo daratumumab. Patrí do skupiny liekov nazývaných „monoklonálne protilátky“. Monoklonálne protilátky sú proteíny, ktoré boli navrhnuté tak, aby rozpoznali a naviazali sa na špecifické miesta v tele. Daratumumab bol navrhnutý tak, aby sa naviazal na špecifické abnormálne krvné bunky vo vašom tele, aby mohol váš imunitný systém tieto bunky zničiť.

Na čo sa DARZALEX používa

DARZALEX sa používa u dospelých vo veku 18 rokov alebo starších, ktorí majú typ nádorového ochorenia nazývaný „mnohopočetný myelóm“. Ide o nádorové ochorenie kostnej drene.

DARZALEX sa používa u dospelých vo veku 18 rokov alebo starších, ktorí majú typ ochorenia krvi a kostnej drene nazývaný „tlejúci mnohopočetný myelóm“, ktorý sa môže zmeniť na mnohopočetný myelóm.

DARZALEX sa používa aj u dospelých vo veku 18 rokov a starších, ktorí majú ochorenie krvi nazývané „AL amyloidóza“. Pri AL amyloidóze tvoria abnormálne krvinky nadmerné množstvo abnormálnych proteínov, ktoré sa ukladajú v rôznych orgánoch, čo spôsobuje, že tieto orgány nefungujú správne.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný DARZALEX

DARZALEX vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na daratumumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte DARZALEX, ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako vám bude podaný DARZALEX.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný DARZALEX, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Reakcie súvisiace s infúziou

DARZALEX sa podáva formou podkožnej injekcie pomocou malej ihly na podanie lieku pod kožu. Pred každou injekciou a po nej vám budú podané lieky, ktoré pomáhajú znižovať pravdepodobnosť reakcií súvisiacich s infúziou (pozri „Lieky podávané počas liečby DARZALEXOM“ v časti 3). Tieto reakcie sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytnú pri prvej injekcii a väčšina reakcií sa vyskytne v deň podania injekcie. Ak ste už niekedy mali reakciu súvisiacu s infúziou, je menej pravdepodobné, že sa vyskytne znova. K oneskoreným reakciám však môže dôjsť do 3 – 4 dní po injekcii. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám nebude podávať DARZALEX, ak ste mali po injekcii silnú reakciu.

V niektorých prípadoch môžete mať závažnú alergickú reakciu, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním alebo svrbivú vyrážku (žihľavka). Pozri časť 4.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorákoľvek z reakcií súvisiacich s infúziou alebo súvisiace príznaky, ktoré sú uvedené na začiatku 4. časti. Ak sa u vás vyskytnú reakcie súvisiace s infúziou, možno budete na liečbu vašich príznakov potrebovať ďalšie lieky alebo bude možno potrebné injekcie prestať podávať. Ak tieto reakcie ustúpia alebo sa zmiernia, s podávaním injekcií sa môže začať znovu.

Znížený počet krviniek

DARZALEX môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami, a krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie, ako je horúčka, alebo akékoľvek príznaky zníženého počtu krvných doštičiek, ako sú modriny alebo krvácanie, povedzte to svojmu lekárovi.

Transfúzie krvi

Ak potrebujete transfúzie krvi, urobí sa najskôr krvný test na určenie vašej krvnej skupiny. DARZALEX môže ovplyvniť výsledky tohto krvného testu. Povedzte osobe, ktorá vykonáva test, že používate DARZALEX.

Hepatitída B (zápal pečene)

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali, alebo ak práve máte infekciu hepatitídy B. Je to preto, lebo DARZALEX môže spôsobiť, že sa vírus hepatitídy B stane znovu aktívnym. Váš lekár bude kontrolovať prejavy infekcie pred, počas a nejaký čas po liečbe DARZALEXOM. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa cítite viac unavený alebo ak vám zožltne pokožka alebo očné bielka.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte DARZALEX deťom alebo dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo nie je známe, aký bude mať liek na nich vplyv.

Iné lieky a DARZALEX

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, a rastlinných liekov.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám bude podaný DARZALEX.

Ak otehotníte počas liečby týmto liekom, povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Vy a váš lekár rozhodnete, či je prínos tohto lieku väčší ako riziko pre vaše dieťa.

Antikoncepcia

Ženy, ktorým sa podáva DARZALEX, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po nej.

Dojčenie

Vy a váš lekár rozhodnete, či je prínos dojčenia väčší ako riziko pre vaše dieťa. Je to preto, že liek môže prejsť do materského mlieka a nie je známe, aký bude mať vplyv na dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po použití DARZALEXU môžete cítiť únavu, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 15 ml roztoku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu obsahuje sorbitol

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (HFI, z angl. *hereditary fructose intolerance*), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže rozložiť (spracovať) fruktózu, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako použijete tento liek.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu obsahuje polysorbát

Tento liek obsahuje 0,4 mg polysorbátu 20 v každom ml, čo zodpovedá 6,0 mg v 15 ml injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa DARZALEX podáva

Aké množstvo lieku vám bude podané

Dávka DARZALEXU roztoku na subkutánnu (podkožnú) injekciu je 1 800 mg.

DARZALEX môže byť podávaný samostatne alebo spolu s inými liekmi používanými na liečbu mnohopočetného myelómu alebo s inými liekmi používanými na liečbu AL amyloidózy.

DARZALEX sa zvyčajne podáva nasledovne:

- jedenkrát týždenne prvých 8 týždňov;
- potom jedenkrát každé 2 týždne počas 16 týždňov;
- následne jedenkrát každé 4 týždne, pokiaľ sa váš stav nezhorší.

Ak sa DARZALEX podáva spolu s inými liekmi, váš lekár môže zmeniť čas medzi dávkami i to, koľko liečebných cyklov dostanete.

Ako sa liek podáva

DARZALEX vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra formou injekcie pod kožu (subkutánnu injekcia) počas približne 3 až 5 minút. Podáva sa do oblasti žalúdka (brucha), nie do iných častí tela a nie do oblastí brucha, kde je koža červená, s podliatinami, citlivá, tvrdá alebo kde sú jazvy.

Ak budete počas injekcie pociťovať bolesť, lekár alebo zdravotná sestra môže podávanie injekcie prerušiť a zvyšok injekcie vám podať do inej časti brucha.

Lieky podávané počas liečby DARZALEXOM

Môžu vám byť podané lieky na zníženie možnosti výskytu pásového oparu.

Pred každou injekciou DARZALEXU dostanete lieky, ktoré pomôžu znížiť riziko reakcií súvisiacich s infúziou. Tieto môžu zahŕňať:

- lieky na alergické reakcie (antihistaminiká);
- lieky proti zápalu (kortikosteroidy);
- lieky proti horúčke (ako je paracetamol).

Po každej injekcii DARZALEXU vám budú podané lieky (ako sú kortikosteroidy) na zníženie rizika výskytu reakcií súvisiacich s infúziou.

Ľudia s problémami s dýchaním

Ak máte problémy s dýchaním, ako je astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), budú vám podávané lieky určené na inhaláciu (vdychovanie), ktoré vám pomôžu pri problémoch s dýchaním:

- lieky pomáhajúce udržať priechodnosť dýchacích ciest v pľúcach (bronchodilatanciá);
- lieky znižujúce opuch a podráždenie v pľúcach (kortikosteroidy).

Ak vám bolo podané viac DARZALEXU, ako malo

Tento liek vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. V prípade málo pravdepodobného podania príliš veľkého množstva (predávkovanie), bude váš lekár u vás sledovať vedľajšie účinky.

Ak zabudnete na termín podania DARZALEXU

Je veľmi dôležité, aby ste prišli na všetky termíny podania lieku, aby bola liečba účinná. Ak vynecháte niektorý termín, dohodnite si ďalší čo najskôr.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Reakcie súvisiace s infúziou

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov do 3 – 4 dní po podaní injekcie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Možno budete potrebovať ďalšie lieky alebo bude možno potrebné podávanie injekcie prerušiť alebo zastaviť.

Tieto reakcie zahŕňajú nasledujúce príznaky:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- triaška
- bolesť hrdla, kašeľ
- pocit nevoľnosti (nauzea)
- vracanie
- svrbenie v nose, výtok z nosa alebo upchatý nos
- pocit dýchavičnosti alebo iné problémy s dýchaním.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nepohodlie na hrudi
- točenie hlavy alebo závrat (hypotenzia)
- svrbenie
- dychčanie (sipot pri dýchaní).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- závažná alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, problémy s prehĺtaním alebo dýchaním alebo svrbivú vyrážku (žihľavka). Pozri časť 2.
- bolesť oka
- rozmazané videnie.

Ak sa u vás vyskytne niektorá z vyššie uvedených reakcií súvisiacich s infúziou, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Reakcie v mieste podania injekcie

Pri podávaní DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu sa môžu vyskytnúť kožné reakcie v mieste alebo blízko miesta podania injekcie (lokálne) vrátane reakcií v mieste podania injekcie. Tieto reakcie sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí). Príznaky v mieste podania injekcie môžu zahŕňať sčervenanie kože, svrbenie, opuch, bolesť, podliatinu, vyrážku, krvácanie.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- horúčka
- pocit veľkej únavy
- hnačka
- zápcha
- bolesť brucha
- znížená chuť do jedla
- ťažkosti so spánkom
- bolesť hlavy
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť mravčenie, znecitlivenie alebo bolesť
- vyrážka
- svalové kŕče
- bolesť svalov a kĺbov (vrátane bolesti chrbta a bolesti svalov na hrudníku)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel
- pocit slabosti
- infekcia pľúc (zápal pľúc)
- zápal priedušiek
- infekcia dýchacích ciest – ako je nos, dutiny alebo hrdlo
- nízky počet červených krviniek, ktoré v krvi prenášajú kyslík (anémia)
- nízky počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú bojovať s infekciami (neutropénia, lymfopénia, leukopénia)
- nízky počet krvných buniek nazývaných krvné doštičky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopénia)
- nízka hladina draslíka v krvi (hypokaliémia)
- COVID-19.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nepravidelný tlkot srdca (atriálna fibrilácia)
- hromadenie tekutiny v pľúcach, čo spôsobuje dýchavičnosť
- infekcia močových ciest
- závažná infekcia v celom tele (sepsa)
- dehydratácia
- vysoká hladina cukru v krvi
- nízka hladina vápnika v krvi
- nízka hladina protilátok nazývaných „imunoglobulíny“ v krvi, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (hypogamaglobulinémia)
- pocit závratu
- mdloby
- zimnica
- svrbenie
- nezvyčajný pocit na pokožke (napríklad mravčenie alebo pocit, že vám po nej niečo lezie)
- zápal pankreasu (podžalúdková žľaza)
- vysoký krvný tlak.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pečene (hepatitída).
- infekcia typom herpetického vírusu (cytomegalovírusová infekcia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DARZALEX

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu sa bude uchovávať v nemocnici alebo na klinike.

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a nálepke injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C-8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník zlikviduje všetky lieky, ktoré sa nebudú ďalej používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DARZALEX obsahuje

- Liečivo je daratumumab. Jeden ml roztoku obsahuje 120 mg daratumumabu. Jedna injekčná liekovka s 15 ml injekčného roztoku obsahuje 1 800 mg daratumumabu.
- Ďalšie zložky sú rekombinantná ľudská hyaluronidáza (rHuPH20), L-histidín, L-histidín monohydrochlorid monohydrát, L-metionín, polysorbát 20 (E432), sorbitol (E420) a voda na injekcie (pozri „DARZALEX obsahuje sodík a sorbitol“ v časti 2).

Ako vyzerá DARZALEX a obsah balenia

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu je bezfarebná až žltá tekutina.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu sa dodáva v papierovej škatuli obsahujúcej 1 jednodávkovú sklenenú injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu má podávať zdravotnícky pracovník.

Aby sa predišlo chybám pri podávaní liekov, je dôležité skontrolovať označenie injekčnej liekovky, aby sa zabezpečilo, že sa pacientovi podáva predpísaná forma (intravenózna alebo subkutánnu forma) a dávka. DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu sa má podávať iba formou podkožnej injekcie s použitím špecifikovanej dávky. Subkutánnu formu DARZALEXU nie je určená na intravenózne podanie.

DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu je určený len na jednorazové použitie a je pripravený na použitie.

- DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu je kompatibilný s polypropylénovým alebo polyetylénovým materiálom injekčnej striekačky; so subkutánnymi infúznymi súpravami z polypropylénu, polyetylénu alebo polyvinylchloridu (PVC) a s ihlami z nehrdzavejúcej ocele na premiestnenie a podanie.
- DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu má byť číry až opalizujúci a bezfarebný až žltý roztok. Nepoužívajte, ak sú prítomné nepriehľadné častice, ak došlo k zmene farby alebo ak sú v roztoku prítomné iné cudzorodé častice.
- Vyberte injekčnú liekovku DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu z chladničky (2 °C – 8 °C) a nechajte zohriať na izbovú teplotu (15 °C – 30 °C). Neprepichnutá injekčná liekovka sa môže uchovávať pri izbovej teplote a dennom svetle maximálne 24 hodín

v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Chráňte pred priamym slnečným svetlom. Nepretrepávajúte.

- Dávkovaciú striekačku pripravte v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach. Odoberte 15 ml z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky použitím prenosovej ihly s veľkosťou 18G – 22G so štandardným skosením, aby sa minimalizovalo riziko preniknutia zátky. Vpichnete ihlu do injekčnej liekovky pod 90° uhlom v rámci krúžku zátky a minimalizujte počet vpichov, aby ste predišli rozpadnutiu zátky. Skontrolujte obsah injekčnej striekačky, aby ste sa uistili, že neobsahuje pevné častice, nemá zmenenú farbu ani neobsahuje iné cudzie častice.
- Hypodermickú injekčnú ihlu alebo subkutánnu infúznú súpravu pripojte k injekčnej striekačke tesne pred podaním injekcie, aby sa predišlo možnému upchatiu ihly.

Uchovávanie pripravenej injekčnej striekačky

- Ak sa injekčná striekačka obsahujúca DARZALEX nepoužije okamžite, skladujte roztok DARZALEXU maximálne 24 hodín v chladničke, po čom nasleduje maximálne 12 hodín pri teplote 15 °C – 25 °C a pri dennom svetle. Ak sa uchováva v chladničke, nechajte pred podaním roztok dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie

- Podajte 15 ml DARZALEXU roztoku na subkutánnu injekciu do podkožného tkaniva brucha približne 7,5 cm napravo alebo naľavo od pupka počas približne 3 – 5 minút. Nepodávajte DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu do iných častí tela, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.
- Miesta podania injekcie sa majú pri nasledujúcich injekciách striedať.
- DARZALEX roztok na subkutánnu injekciu sa nikdy nemá podávať do oblastí, kde je koža červená, s podliatinami, citlivá, tvrdá, ani do oblastí, kde sú jazvy.
- Ak pacient pociťuje bolesť, zastavte alebo spomaľte rýchlosť podávania. V prípade, že sa bolesť nezmierni spomalením rýchlosti podávania injekcie, môže sa na podanie zvyšnej dávky zvoliť druhé miesto na opačnej strane brucha.
- Počas liečby DARZALEXOM roztokom na subkutánnu injekciu nepodávajte iné lieky na subkutánne použitie do rovnakého miesta ako DARZALEX.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.