

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

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 [CHO]) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna 5 ml a 20 ml injekčná liekovka DARZALEXU obsahuje 0,4 mmol a 1,6 mmol (9,3 mg a 37,3 mg) sodíka, v tomto poradí.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.
Roztok je bezfarebný až žltý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DARZALEX je indikovaný:

- 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.
- v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Pred a po infúzii sa majú podať lieky, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou (IRR, z angl. infusion-related reaction) daratumumabu. Pozri nižšie „Odporúčané súbežné podávanie liekov“, „Liečba reakcií súvisiacich s infúziou“ a časť 4.4.

Dávka

Štandardné dávkovanie v monoterapii a v kombinácii s lenalidomidom (4-týždňový cyklus):

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

Tabuľka 1: Štandardná dávkovacia schéma DARZALEXU v monoterapii a v kombinácii s lenalidomidom (dávkovací režim 4-týždňového cyklu)

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 dva týždne sa podáva v 9. týždni.

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

Dávka a dávkovacia schéma liekov podávaných s DARZALEXOM, pozri časť 5.1 a príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Modifikovaná dávkovacia schéma v kombinácii s bortezomibom (3-týždňový cyklus):

Odporúčaná dávka je DARZALEX 16 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná ako intravenózna infúzia podľa nasledujúcej dávkovacej schémy v Tabuľke 2.

Tabuľka 2: Modifikovaná dávkovacia schéma DARZALEXU v kombinácii s bortezomibom (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.

Dávka a dávkovacia schéma 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 3 nižšie. Postupné zvýšenie infúznej rýchlosti sa má zväziť len pri neprítomnosti reakcií na infúziu.

Tabuľka 3: Infúzne rýchlosti pre podanie DARZALEXU

	Objem roztoku	Počiatočná infúzna rýchlosť (prvá hodina)	Zvýšenie infúznej rýchlosti ^a	Maximálna infúzna rýchlosť
Prvá infúzia	1 000 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
Druhá infúzia^b	500 ml	50 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina
Následné infúzie^c	500 ml	100 ml/hodina	50 ml/hodina každú hodinu	200 ml/hodina

^a Postupné zvýšenie infúznej rýchlosti sa má zväziť len pri neprítomnosti reakcií na infúziu.

^b 500 ml objem roztoku sa má použiť len ak neboli prítomné žiadne reakcie súvisiace s infúziou ≥ 1 . stupňa počas prvých 3 hodín prvej infúzie. V opačnom prípade pokračujte v používaní 1000 ml objemu roztoku a pokynov pre prvú infúziu.

^c Upravená úvodná rýchlosť pre následné infúzie (t. j. od tretej infúzie) sa má použiť, len ak neboli prítomné žiadne reakcie súvisiace s infúziou ≥ 1 . stupňa počas konečnej infúznej rýchlosti ≥ 100 ml/hod pri prvých 2 infúziách. V opačnom prípade používajte pokyny pre druhú infúziu.

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 3).
- 3. stupeň (závažné): Len čo odznejú príznaky reakcie, má sa zväziť 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 3). 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 (dávky)

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 (dlhodobo alebo strednodobo 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, podávaný pred každou infúziou DARZALEXU (pozri časť 5.1).
Dexametazón sa podáva intravenózne pred prvou infúziou DARZALEXU a perorálne podanie sa môže zväziť pred ďalšími infúziami.
- Antipyretiká (perorálny paracetamol 650 až 1 000 mg)
- Antihistaminikum (perorálny alebo intravenózný 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:

Zväzte podávanie nízkej dávky perorálneho metylprednizolónu (≤ 20 mg) alebo ekvivalentu deň po infúzii DARZALEXU. Ak sa však špecifický kortikosteroid (napr. dexametazón) základného

režimu podáva deň po infúzii DARZALEXU, ďalšie lieky po infúzii nemusia byť potrebné (pozri časť 5.1).

U pacientov s chronickým obštrukčným pľúcny ochorením v anamnéze sa má navyše zväziť 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 môže ukončiť.

Profylaxia pred reaktiváciou vírusu herpesu zoster

Na prevenciu reaktivácie vírusu herpes zoster sa má zväziť 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 ľudia

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 (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcie súvisiace s infúziou boli hlásené u približne polovice všetkých pacientov liečených DARZALEXOM. Takýchto pacientov sledujte počas infúzie a v období po infúzii.

Väčšina reakcií súvisiacich s infúziou sa vyskytla pri prvej infúzii. 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 a pľúcneho opuchu. Príznaky zahŕňali hlavne upchatý nos, kašeľ, podráždenie hrdla, triašku, vracanie a nauzeu. Menej časté príznaky boli dychčanie, alergická rinitída, pyrexia, nepohodlie na hrudi, pruritus a hypotenzia (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť predliečení 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 akejkoliž závažnosti. Podľa potreby sa majú zaviesť lekárske/podporné opatrenia. Infúzna rýchlosť sa má znížiť, ak sa infúzia obnoví (pozri časť 4.2).

Na zníženie rizika oneskorených reakcií súvisiacich s infúziou sa majú podať perorálne kortikosteroidy všetkým pacientom po infúziách DARZALEXU. U pacientov s chronickým obštrukčným pľúcnym ochorením 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 (pozri časť 4.2).

V prípade život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s infúziou sa má liečba DARZALEXOM natrvalo ukončiť.

Neutropénia/Trombocytopénia

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

Počas liečby pravidelne monitorujte počet krviniek podľa výrobcom uvádzanej informácie o predpisovaní lieku v základnom režime. U pacientov s neutropéniou monitorujte 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 antiglobulíновým 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 antiglobulíновým 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.

Pomocné látky

Jedna 5 ml a 20 ml injekčná liekovka DARZALEXU obsahuje 0,4 mmol a 1,6 mmol (9,3 mg a 37,3 mg) sodíka, v tomto poradí. Má sa to vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným obsahom 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 pomalidomidu, talidomidu a bortezomibu nenaznačovali žiadne klinicky relevantné liekové interakcie medzi DARZALEXOM a týmito kombinovanými liečbami.

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 prídanie 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 zvážte použitie iných metód na hodnotenie intenzity 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 žiadne údaje získané na ľuďoch alebo zvieratách na posúdenie rizika použitia daratumumabu počas gravidity. Je známe, že monoklonálne protilátky IgG1 prechádzajú placentou po prvom trimestri gravidity. Z toho dôvodu sa nemá daratumumab používať počas gravidity, ak sa nepredpokladá, že prínos liečby pre ženu preváži nad potenciálnym rizikom pre plod. Ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, má byť informovaná o potenciálnych rizikách pre plod.

Dojčenie

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

Materské IgG sa vylučujú do ľudského mlieka, ale nevstupujú do obehu novorodenca a dojčaťa vo významných množstvách, pretože sú degradované v gastrointestinálnom trakte a neabsorbujú sa.

Účinky daratumumabu na novorodencov/dojčatá nie je známy. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť 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

Údaje o bezpečnosti opísané nižšie reflektujú expozíciu DARZALEXU (16 mg/kg) u 820 pacientov s mnohopočetným myelómom vrátane 526 pacientov z dvoch aktívne kontrolovaných štúdií fázy III, ktorí dostávali DARZALEX buď v kombinácii s lenalidomidom (DRd; n = 283; Štúdia MMY3003) alebo s bortezomibom (DVD; n = 243; Štúdia MMY3004) a z piatich otvorených klinických štúdií,

v ktorých pacienti dostávali DARZALEX buď v kombinácii s pomalidomidom (DPd; n = 103), v kombinácii s lenalidomidom (n = 35) alebo ako monoterapiu (n = 156). Najčastejšie nežiaduce reakcie (> 20 %) v individuálnych randomizovaných kontrolovaných štúdiách boli reakcie súvisiace s infúziou, únava, nauzea, diarea, svalové kŕče, pyrexia, kašeľ, dyspnoe, neutropénia, trombocytopenia a infekcia horných dýchacích ciest. V kombinácii s bortezomibom bol navyše často hlásený periférny edém a periférna senzorická neuropatia. Závažné nežiaduce reakcie boli pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, pyrexia, diarea, atriálna fibrilácia.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Tabuľka 4 sumarizuje nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov dostávajúcich DARZALEX.

Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10000$). V rámci každej skupiny frekvencií sú, ak je to relevantné, nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených DARZALEXOM 16 mg/kg

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia	Incidencia (%)	
			Všetky stupne	3.-4. stupeň
Infekcie a nákazy	Pneumónia ⁺	Veľmi časté	16	10
	Infekcia horného dýchacieho traktu ⁺		52	5
	Chrípka	Časté	5	1*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neutropénia	Veľmi časté	44	37
	Trombocytopenia		37	23
	Anémia		31	16
	Lymfopénia		10	8
Poruchy nervového systému	Periférna senzorická neuropatia	Veľmi časté	20	2*
	Bolesť hlavy	Veľmi časté	13	< 1*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Atriálna fibrilácia	Časté	3	1
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ ⁺	Veľmi časté	31	< 1*
	Dyspnoe ⁺		22	3
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Diarea	Veľmi časté	34	4
	Nauzea		22	1*
	Vracanie		15	1*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Veľmi časté	18	< 1*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Veľmi časté	34	5
	Pyrexia		20	1*
	Periférny edém ⁺		19	1*
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou [#]	Veľmi časté	48	6*

⁺ Označuje zoskupenie termínov

* Žiadna reakcia 4. stupňa

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

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách (monoterapia a kombinované liečby; N = 820) bola incidencia ktoréhokoľvek stupňa reakcií súvisiacich s infúziou 46 % s prvou infúziou DARZALEXU, 2 % s druhou infúziou a 3 % s nasledujúcimi infúziami. Menej ako 1 % pacientov malo reakciu súvisiacu s infúziou 3. stupňa s druhou alebo nasledujúcimi infúziami.

Medián času do nástupu reakcie bol 1,4 hodiny (rozpätie: 0,02 až 72,8 hodín). Incidencia prerušení infúzie kvôli reakciám bola 42 %. Medián trvania infúzie pre 1. infúziu bol 7 hodín, pre 2. infúziu 4,3 hodiny a pre následné infúzie 3,5 hodiny.

Závažné (3. stupeň) reakcie súvisiace s infúziou zahŕňali bronchospazmus, dyspnoe, laryngeálny edém, pľúcny edém, hypoxiu a hypertenziu. Ďalšie nežiaduce reakcie súvisiace s infúziou (ktorýkoľvek stupeň, $\geq 5\%$) boli upchatie nosa, kašeľ, triaška, podráždenie hrdla, vracanie a nauzea.

Infekcie

U pacientov dostávajúcich kombinovanú liečbu s DARZALEXOM boli hlásené infekcie 3. alebo 4. stupňa pri liečbe kombináciami s DARZALEXOM a sprievodnou liečbou (DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 27 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %). Pneumónia bola najčastejšie hlásenou závažnou (3. alebo 4. stupeň) infekciou naprieč štúdiami. Ukončenia liečby boli hlásené u 2 % až 5 % pacientov. Smrteľné infekcie boli hlásené u 0,8 % až 2 % pacientov naprieč štúdiami, predovšetkým kvôli pneumónii a sepse.

Hemolýza

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

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 štúdií 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 účinkov a ihneď sa musí zaviesť náležitá symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01XC24

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 sprostredkovej 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 sprostredkovej cytotoxicity a na protilátkach závislej bunkovej fagocytózy. Lýzou buniek, sprostredkovanou daratumumabom, je zmenšená podskupina myeloidných supresorových buniek (CD38+MDSCs), regulačné T bunky (CD38+T_{reg}) a B bunky (CD38+B_{reg}). 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 percenta 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.

Imunogenicita

Pacienti liečení daratumumabom v monoterapii (n = 199) a kombinovanou liečbou (n = 299) boli hodnotení s ohľadom na odpoveď anti-terapeutických protilátok na daratumumab vo viacerých časových bodoch počas liečby a do 8 týždňov po ukončení liečby. Po začatí liečby daratumumabom nemal ani jeden pacient s monoterapiou a 2 (0,7 %) pacienti s kombinovanou liečbou pozitívny test na protilátky proti daratumumabu; u 1 pacienta s kombinovanou liečbou sa vyvinuli prechodne neutralizujúce protilátky proti daratumumabu.

Použitá skúška však má obmedzenia v detegovaní protilátok proti daratumumabu v prítomnosti vysokých koncentrácií daratumumabu. Z toho dôvodu nemusela byť spoľahlivo stanovená incidencia rozvoja protilátok.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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 \geq 75 rokov, 49 % bolo mužov a 79 % bolo belochov. Medián predchádzajúcich línií liečby, ktoré pacienti dostali, bol 5. Osemdesiat percent pacientov dostalo predtým autológnu transplantáciu kmeňových buniek (ASCT, z angl. autologous stem cell transplantation). 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 5 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti vyhodnotené nezávislou posudkovou komisiou v štúdiu MMY2002

Kritérium účinnosti	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Celková miera odpovede ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
“Stringent“ 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 % CI)]	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)

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

Celková miera odpovede (ORR, z angl. Overall Response Rate) v štúdiu MMY2002 bola podobná bez ohľadu na typ predchádzajúcej liečby myelómu.

Pri aktualizácii prežívania s mediánom sledovania 14,7 mesiacov bol medián celkového prežívania (OS, z angl. Overall Survival) 17,5 mesiacov (95 % CI: 13,7; nedá sa odhadnúť).

V štúdiu 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 % celkovej miere odpovede s 5% úplných 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 % CI: 5,6 mesiacov, nedá sa odhadnúť).

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

Kombinovaná liečba s lenalidomidom

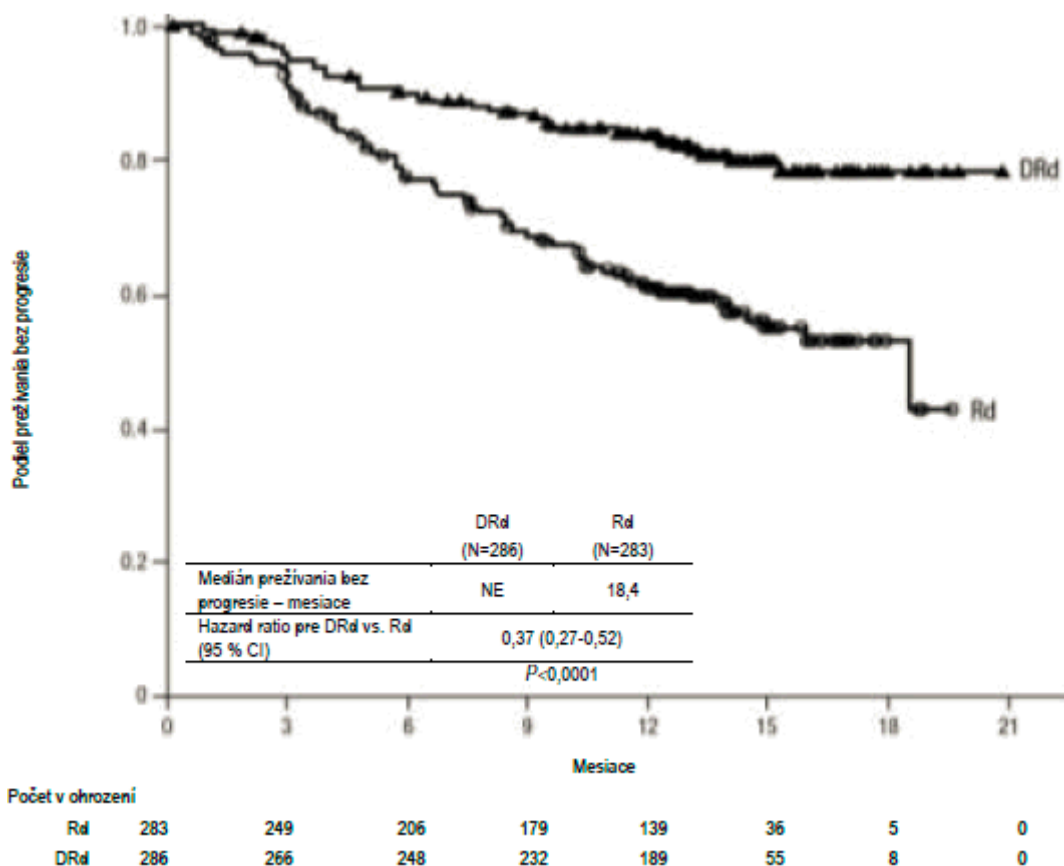
Štúdia MMY3003, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (DRd) s liečbou lenalidomidom a nízkou dávkou dexametazónu (Rd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, 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 indexom telesnej hmotnosti [BMI] < 18,5). V dni 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 ramena s kombináciou DRd a 283 do ramena 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 ≥ 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.

Štúdia MMY3003 preukázala zlepšenie prežívania bez progresie (PFS, z angl. Progression Free Survival) v skupine DRd v porovnaní so skupinou Rd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DRd a bol 18,4 mesiacov v skupine Rd (pomer rizika, z angl. hazard ratio [HR]=0,37; 95 % CI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$), predstavujúce 63 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti u pacientov liečených kombináciou DRd (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdi MMY3003



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3003 sú uvedené nižšie v Tabuľke 6.

Tabuľka 4: 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	
„Stringent“ 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 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Medián trvania odpovede [mesiace (95 % CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Negatívna miera MRD (95 % CI) ^b (%)	29,0 (23,8; 34,7)	7,8 (4,9; 11,5)
Pomer šancí (odds ratio) s 95 % CI ^c	4,85 (2,93; 8,03)	
p-hodnota ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexametazón; Rd = lenalidomid-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba (z angl. minimal residual disease); CI = interval spoľahlivosti (z angl. confidence interval); 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 10⁻⁴

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

^d p-hodnota je z podielu pravdepodobnosti chí-kvadrát testu.

Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej liečebnej skupine. S celkovým mediánom sledovania 13,5 mesiacov bol pomer rizík (hazard ratio) pre OS 0,64 (95 % CI: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

Kombinovaná liečba s bortezomibom

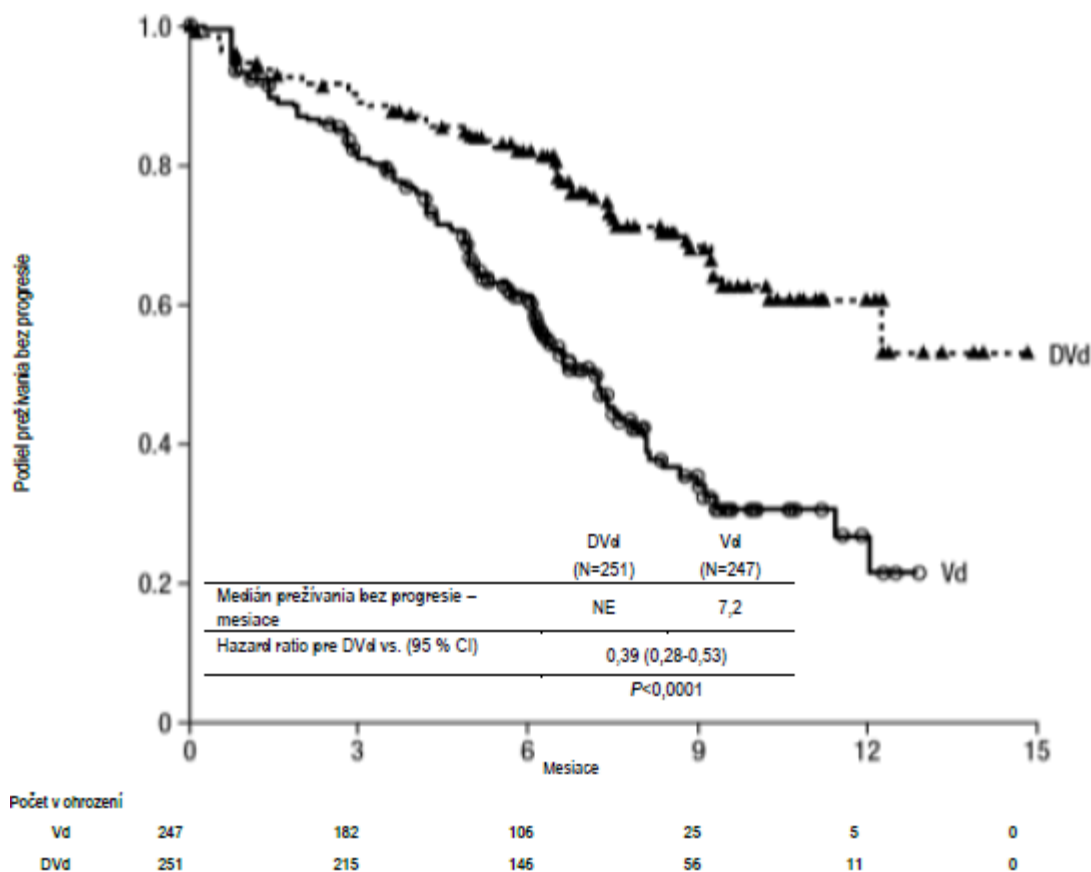
Štúdia MMY3004, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy III, porovnávala liečbu DARZALEXOM 16 mg/kg v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (DVd) s liečbou bortezomibom a dexametazónom (Vd) u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Bortezomib bol podávaný s.c. injekciou alebo i.v. infúziou 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 steroidnej liečby. 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 ≥ 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.

Štúdia MMY3004 preukázala zlepšenie PFS v skupine DVd v porovnaní so skupinou Vd; medián PFS nebol dosiahnutý v skupine DVd a bol 7,2 mesiacov v skupine Vd (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-hodnota < 0,0001), predstavujúce 61 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti pre pacientov liečených s DVd verus Vd (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka PFS v štúdií MMY3004



Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004 sú uvedené nižšie v Tabuľke 7.

Tabuľka 5: Ďalšie výsledky účinnosti zo štúdie MMY3004

Počet pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Celková odpoveď ^a (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-hodnota ^a	< 0,0001	
„Stringent“ 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 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Negatívna miera MRD (95 % CI) ^b	13,5 % (9,6 %, 18,4%)	2,8 % (1,1 %, 5,8 %)
Odds ratio s 95 % CI ^c	5,37 (2,33; 12,37)	
p-hodnota ^d	0,000006	

DVd = daratumumab- bortezumib-dexametazón; Vd = bortezumib-dexametazón; MRD = minimálna reziduálna choroba; CI = 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 10⁻⁴

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

^d p-hodnota je z podielu pravdepodobnosti chí-kvadrát testu.

Medián OS nebol dosiahnutý ani v jednej liečebnej skupine. S celkovým mediánom sledovania 7,4 mesiacov (95 % CI: 0,0; 14,9) bol pomer rizík (hazard ratio) pre OS 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,26; p = 0,2975).

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. Bol vyvinutý model populačnej farmakokinetiky s cieľom opísať farmakokinetické vlastnosti daratumumabu a vyhodnotiť vplyv kovariantov na farmakokinetiku daratumumabu u pacientov s mnohopočetným myelómom. Analýza populačnej farmakokinetiky zahŕňala 223 pacientov, ktorí dostávali monoterapiu DARZALEXOM v dvoch klinických štúdiách (150 jedincov dostávalo 16 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 počiatkovej 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.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky monoterapie daratumumabom 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.

Ďalšia analýza populačnej farmakokinetiky sa uskutočnila u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali daratumumab v rôznych kombinovaných liečbach v štyroch klinických štúdiách (694 pacientov, z ktorých 684 dostalo daratumumab v dávke 16 mg/kg). Profily koncentrácie daratumumabu v čase boli podobné po monoterapii a kombinovaných liečbach. Stredná hodnota (SD) odhadovaného terminálneho polčasu súvisiaceho s lineárnym klírensom v kombinovanej liečbe bola približne 23 (12) dní.

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky bola telesná hmotnosť identifikovaná ako štatisticky významná kovarianta pre klírens daratumumabu. Preto je u pacientov s mnohopočetným myelómom dávkovanie založené na telesnej hmotnosti vhodnou dávkovacou stratégiou.

Osobitné populácie

Vek a pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetiky u pacientov dostávajúcich monoterapiu daratumumabom nemal vek (rozpätie: 31-84 rokov) žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku daratumumabu a expozícia daratumumabu bola podobná medzi mladšími (vo veku < 65 rokov, n = 127) a staršími (vo veku ≥ 65 rokov, n = 96; vo veku ≥ 75 rokov, n = 18; vo veku ≥ 85 rokov, n = 0) pacientmi. Podobne ako pri monoterapii, v analýzach populačnej farmakokinetiky nebol u pacientov dostávajúcich kombinované liečby pozorovaný žiadny klinicky významný vplyv veku na expozíciu daratumumabu. Rozdiel v expozícii medzi mladšími (vek < 65 rokov, n = 352; alebo vek < 75 rokov, n = 630) a staršími pacientmi (vek ≥ 65 rokov, n = 342; alebo vek ≥ 75 rokov, n = 64) bol do 6 %.

Pohlavie nemalo vplyv na expozíciu daratumumabu v klinicky relevantnej miere ani v jednej z dvoch analýz populačnej farmakokinetiky.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie s daratumumabom u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Analýza populačnej farmakokinetiky sa uskutočnila na základe existujúcich údajov o funkcii obličiek u pacientov dostávajúcich monoterapiu daratumumabom, vrátane 71 s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu [CrCl] ≥ 90 ml/min), 78 s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 90 a ≥ 60 ml/min), 68 so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 60 a ≥ 30 ml/min) a 6 so závažnou 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. Ani ďalšie analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov dostávajúcich kombinované liečby nepreukázali klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu medzi pacientmi s poruchou funkcie obličiek (mierna, n = 264; stredne závažná, n = 166; závažná, n = 12) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek (n = 251).

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. Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov liečených daratumumabom v monoterapii zahŕňala 189 pacientov s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín [TB, z angl. total bilirubin] a aspartátaminotransferáza [AST] ≤ horný limit normy [HLN]) a 34 s miernou poruchou funkcie pečene (TB 1,0 x až 1,5 x HLN alebo AST > HLN). Medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene a pacientmi s normálnou funkciou pečene neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii daratumumabu. Ďalšia analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali daratumumab v rozličných kombinovaných liečbach, zahŕňala 598 pacientov s normálnou funkciou pečene, 83 pacientov s miernou poruchou funkcie pečene a 5 pacientov so stredne závažnou (TB > 1,5 x až 3,0 x HLN) alebo závažnou (TB > 3,0 x HLN) 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 analýzy populačnej farmakokinetiky daratumumabu v monoterapii bola expozícia daratumumabu podobná u belochov (n = 197) a u jedincov iných ako belosi (n = 26). V ďalšej analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali daratumumab s rôznymi kombinovanými liečbami, bola expozícia daratumumabu tiež podobná u belochov (n = 558) a u iných ako belosi (n = 136).

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. 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

Ladová kyselina octová
Manitol (E421)
Polysorbát 20
Trihydrát octanu sodného
Chlorid sodný
Voda na injekciu

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

24 mesiacov

Po zriedení

Z mikrobiologického hľadiska, ak metóda otvorenia/riedenia nevyklučuje riziko kontaminácie mikróbmi, liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije hneď, sú doby a podmienky uchovávania na zodpovednosti užívateľa a nesmú 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 izbovom osvetlení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C-8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte 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 koncentráту v injekčnej liekovke zo skla typu 1 s elastomérovým uzáverom a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom obsahujúci 100 mg daratumumabu. Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

20 ml koncentráту 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.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je len na jednorazové použitie.

Pripravte 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 0,9 % roztoku chloridu sodného, ktorý zodpovedá požadovanému objemu roztoku DARZALEXU.
- Odoberte potrebné množstvo roztoku DARZALEXU a zriedte ho na príslušný objem pridaním do infúzneho vaku/nádoby obsahujúcej 0,9 % roztok chloridu sodného (pozri časť 4.2). Infúzne vaky/nádoby musia byť vyrobené z polyvinylchloridu (PVC), polypropylénu (PP), polyetylénu (PE) alebo zmesi polyolefínov (PP+PE). Zriedte za príslušných aseptických podmienok. Zlikvidujte všetko nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Opatrne obracajte vak/nádobu za účelom premiešania roztoku. Netraste.
- 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 cudzie 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 izbovom osvetlení.
- 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.
- 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. máj 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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).
- **Dodatočné 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 edukčných materiálov, zameraných na zvýšenie povedomia o Dôležitom identifikovanom riziku "Interferencia so skúškami krvnej kompatibility (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.

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 ditiotreitólom (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 by sa mali podať 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 kompatibility (vedľajšie antigény) (pozitívny nepriamy Coombsov test), ktoré by mohli 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 (100 mg/400 mg)

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: kyselinou octovou, manitol (E421), polysorbát 20, trihydrát octanu sodného, chlorid sodný, 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 DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Netraste.

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 VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU1/16/1101/001
EU1/16/1101/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia: Písomná informácia pre používateľa

DARZALEX 20 mg/ml koncentrát na infúzny roztok daratumumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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 je 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 nádorové ochorenie, ktorý obsahuje liečivo daratumumab. Patrí do skupiny liekov nazývanej „monoklonálne protilátky“. Monoklonálne protilátky sú proteíny, ktoré boli navrhnuté tak, aby rozpoznali a naviazali sa na špecifické ciele 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 ochorenie kostnej drene. DARZALEX sa používa, ak vaše ochorenie neodpovedalo alebo sa po liečbe vrátilo .

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám je 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 objaviť počas podávania infúzie alebo v priebehu 3 dní po infúzii.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorákoľvek z reakcií súvisiacich s infúziou, 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. Keď tieto reakcie vymiznú alebo sa zlepšia, možno infúziu 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 doštičiek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví horúčka alebo ak máte pomliaždeniny alebo krvácať.

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 test robí, že užívate DARZALEX.

Deti a dospelí

Nepodávajte DARZALEX deťom ani mladým ľuďom vo veku menej 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 bez lekárskeho predpisu a bylinných prípravkov.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou 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 užití DARZALEXU môžete cítiť únavu, čo môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

DARZALEX obsahuje sodík

Každá 5 ml injekčná liekovka DARZALEXU obsahuje 0,4 mmol (9,3 mg) sodíka. Má sa to vziať do úvahy, ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Každá 20 ml injekčná liekovka DARZALEXU obsahuje 1,6 mmol (37,3 mg) sodíka. Má sa to vziať do úvahy, ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

3. Ako sa DARZALEX podáva

Aké množstvo lieku sa podá

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.

Keď sa podáva samostatne alebo s niektorými liekmi, DARZALEX sa podáva nasledovne:

- jedenkrát týždenne prvých 8 týždňov;
- potom jedenkrát každé 2 týždne počas 16 týždňov;
- následne jedenkrát každé 4 týždne.

DARZALEX sa môže s niektorými liekmi podávať tiež nasledovne:

- jedenkrát týždenne prvých 9 týždňov;
- potom jedenkrát každé 3 týždne počas 15 týždňov;
- následne jedenkrát každé 4 týždne.

Ako sa liek podáva

DARZALEX vám bude podávať lekár alebo zdravotná sestra. Podáva sa niekoľko hodín vo forme 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 paracetamol).

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

Ludia s problémami s dýchaním

Ak máte problémy s dýchaním, ako je astma alebo chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), budú vám podávané k inhalácii lieky, 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 byť

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 mohla liečba skutočne fungovať. Ak vynecháte 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 objaví 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 sú veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

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

Ďalšie časté príznaky (postihujúce až 1 z 10 ľudí) sú:

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

Ak sa u vás objaví 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
- chrípka
- hnačka
- bolesť hlavy
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť mravčenie, znecitlivenie alebo bolesť
- svalové kŕče
- opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá
- infekcia pľúc (pneumónia)
- 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)
- nízky počet typu krviniek nazývaných krvné doštičky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi (trombocytopenia).

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

- nepravidelný tlkot srdca (atriálna fibrilácia).

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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C-8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom balení 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 ľadová kyselina octová, manitol (E421), polysorbát 20, trihydrát octanu sodného, chlorid sodný a voda na injekciu (pozri "DARZALEX obsahuje sodík v 2. časti).

Ako vyzerá DARZALEX a obsah balenia

DARZALEX je koncentrát na infúzny roztok a je to bezfarebná až žltá tekutina. DARZALEX sa dodáva v papierovej škatuli obsahujúcej 1 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
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-169 04 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Tento liek je len na jednorazové použitie.

Pripravte roztok na infúziu použitím aseptickéj 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 aseptickéj techniky odoberte z infúzneho vaku/nádoby taký objem 0,9 % roztoku chloridu sodného, ktorý zodpovedá požadovanému objemu roztoku DARZALEXU.
- Odoberte potrebné množstvo roztoku DARZALEXU a zried'te ho na príslušný objem pridaním do infúzneho vaku/nádoby obsahujúcej 0,9 % roztok chloridu sodného. 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 všetko nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Opatrne obracajte vak/nádobu za účelom premiešania roztoku. Netraste.
- 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 cudzie 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 izbovom osvetlení.
- 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.