

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дарзалекс, 120 мг/мл, раствор для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Даратумумаб – это полностью человеческий иммуноглобулин G1 каппа (IgG1κ), моноклональное антитело к белку CD38, продуцируемое клетками яичников китайского хомячка (СНО) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: даратумумаб.

В 1 мл раствора содержится 120 мг даратумумаба.

Каждый флакон с 15 мл раствора содержит 1800 мг даратумумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная жидкость или жидкость с коричневатым или коричневато-желтоватым или желтоватым оттенком, которая может содержать незначительное количество небольших прозрачных или белых частиц белка.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Препарат Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации

стволовых клеток.

Препарат Дарзалекс в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном или в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших, по крайней мере, одну предшествующую линию терапии.

Препарат Дарзалекс в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с множественной миеломой, получивших одну предшествующую линию терапии ингибиторами протеасом и леналидомидом и проявивших рефрактерность к леналидомиду, или получивших, по крайней мере, две предшествующие линии терапии леналидомидом и ингибиторами протеасом с прогрессией заболевания во время или после завершения терапии.

Препарат Дарзалекс в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии.

Препарат Дарзалекс показан в качестве монотерапии у взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали терапию ингибиторами протеасом и иммуномодулирующими препаратами и у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне предшествующей терапии.

Препарат Дарзалекс в комбинации с циклофосфамидом, бортезомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с впервые диагностированным амилоидозом легких цепей (AL).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Дарзалекс в лекарственной форме для подкожного введения не предназначен для внутривенного введения и должен вводиться только подкожно (см. раздел 6.6).

Введение препарата должно осуществляться медицинским работником в условиях немедленного доступа к оборудованию для интенсивной терапии.

Препарат Дарзалекс, раствор для подкожного введения, по дозировке и способу применения отличается от внутривенного даратумумаба.

До и после введения препарата для снижения риска возникновения инфузионных реакций необходимо применять лекарственные препараты для пре- и постмедикации (см. ниже подраздел «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и раздел 4.4).

У пациентов, получающих даратумумаб в лекарственной форме для внутривенного введения, подкожная лекарственная форма препарата Дарзалекс может быть использована как альтернатива внутривенной, начиная с любого запланированного введения препарата.

Режим дозирования

Множественная миелома

Режим дозирования, описанный в таблице 1, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 4-недельными циклами (например, с леналидомидом, помалидомидом, карфилзомибом) или в качестве монотерапии в следующих вариантах:

- комбинированная терапия с леналидомидом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.
- комбинированная терапия с леналидомидом или помалидомидом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.
- комбинированная терапия с карфилзомибом и дексаметазоном в низких дозах у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.
- монотерапия у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

Таблица 1: Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с 4-недельными циклами	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1 по 8	Раз в неделю (всего 8 доз)
Недели с 9 по 24 ^a	Раз в 2 недели (всего 8 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели
^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9.	
^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.	

Леналидомид принимают внутрь в дозе 25 мг 1 раз в сутки в дни 1-21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона 40 мг в неделю (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5 необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю).

Помалидомид принимают внутрь в дозе 4 мг 1 раз в сутки в дни 1-21 повторяющихся 4-недельных циклов совместно с низкой дозой дексаметазона (40 мг в неделю), принимаемой внутрь или внутривенно (пациентам старше 75 лет или с индексом массы тела менее 18,5

необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона 20 мг в неделю).

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть также найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Режим дозирования, описанный в таблице 2, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

Таблица 2: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном ([VMP]; 6-недельные циклы)	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1 по 6	Раз в неделю (всего 6 доз)
Недели с 7 по 54 ^a	Раз в 3 недели (всего 16 доз)
С недели 55 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели
^a Первую дозу по графику введения раз в 3 недели вводят на неделе 7	
^b Первую дозу по графику введения раз в 4 недели вводят на неделе 55	

Бортезомиб вводят путем подкожного введения в дозе 1,3 мг/м² площади поверхности тела два раза в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 первого 6-недельного цикла (цикл 1, 8 доз), далее 1 раз в неделю на неделях 1, 2, 4 и 5 следующих 8-ми шестинедельных циклов (циклы 2-9, 4 дозы на 1 цикл). Мелфалан в дозе 9 мг/м² и преднизолон в дозе 60 мг/м² принимают внутрь в дни 1 – 4 девяти 6-недельных циклов (циклы 1-9).

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть также найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Режим дозирования, описанный в таблице 3, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, талидомидом и преднизолоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

Таблица 3: Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном ([VTd]; 4-недельные циклы)		
Фаза терапии	Недели	Режим дозирования
Индукция	Недели с 1 по 8	Раз в неделю (всего 8 доз)
	Недели с 9 по 16 ^a	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
Перерыв для высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации стволовых клеток		
Консолидация	Недели с 1 по 8 ^b	Раз в 2 недели (всего 4 дозы)
^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. ^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 1 возобновления терапии после аутологичной трансплантации стволовых клеток.		

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Режим дозирования, описанный в таблице 4, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами терапии (например, с бортезомибом) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

Таблица 4: Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с 3-недельными циклами	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1 по 9	Раз в неделю (всего 9 доз)
Недели с 10 по 24 ^a	Раз в 3 недели (всего 5 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания ^b	Раз в 4 недели
^a Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 3 недели осуществляется на неделе 10. ^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.	

Бортезомиб вводят путем подкожного или внутривенного введения в дозе 1,3 мг/м² площади поверхности тела два раза в неделю в течение 2-х недель (дни 1, 4, 8 и 11)

повторяющихся 3-недельных циклов, в течение 8-ми циклов.

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

AL амилоидоз

Режим дозирования, описанный в таблице 5, предназначен для применения препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (4-недельные циклы терапии) у пациентов с AL амилоидозом.

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 1800 мг подкожно с введением на протяжении приблизительно 3-5 минут в соответствии со следующим режимом дозирования:

Таблица 5: Режим дозирования препарата Дарзалекс при AL амилоидозе в составе комбинированной терапии с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (IVCd); 4-недельные циклы) ^a	
Недели	Режим дозирования
Недели с 1 по 8	Раз в неделю (всего 8 доз)
Недели с 9 по 24 ^b	Раз в 2 недели (всего 8 доз)
С недели 25 до прогрессии заболевания ^c	Раз в 4 недели
^a В клинических исследованиях препарат Дарзалекс применялся до прогрессии заболевания или в течение максимум 24-х циклов (около 2-х лет) от введения первой дозы. ^b Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 2 недели осуществляется на неделе 9. ^c Введение первой дозы при режиме дозирования раз в 4 недели осуществляется на неделе 25.	

Информация о режиме дозирования препаратов, применяемых вместе с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Пропуск дозы

В случае пропуска любой запланированной дозы препарата Дарзалекс необходимо как можно скорее ввести данную дозу и скорректировать надлежащим образом расписание терапии с целью сохранения интервала между введениями.

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Дарзалекс не рекомендуется. Отсрочка введения дозы может потребоваться для восстановления числа клеток крови при развитии гематологической токсичности (см. раздел 4.4). Информация, касающаяся лекарственных препаратов,

вводимых совместно с препаратом Дарзалекс, представлена в соответствующих инструкциях по медицинскому применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Препарат Дарзалекс и ведение пациентов с инфузионными реакциями:

В клинических исследованиях не требовалось коррекции частоты применения или дозы препарата Дарзалекс для подавления инфузионных реакций.

Рекомендуемые сопутствующие препараты

Препараты, применяемые до введения препарата Дарзалекс

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций всем пациентам рекомендовано введение следующих препаратов (перорально или внутривенно) за 1-3 часа до каждого введения препарата Дарзалекс:

- Кортикостероиды (с длительной или средней продолжительностью действия)

Монотерапия:

Метилпреднизолон в дозе 100 мг (или его эквивалент). После 2-го введения доза кортикостероида может быть снижена до 60 мг метилпреднизолона.

Комбинированная терапия:

Дексаметазон в дозе 20 мг (или его эквивалент) перед каждым введением препарата Дарзалекс. В случае когда дексаметазон входит в состав схемы лечения, терапевтическая доза дексаметазона заменяет премедикацию в дни инфузии препарата Дарзалекс.

Дополнительные специфичные для фонового режима терапии кортикостероиды (например, преднизолон) не следует применять в дни введения препарата Дарзалекс, когда пациенты получают в качестве премедикации дексаметазон (или его эквивалент).

- Жаропонижающий препарат (парацетамол в дозе от 650 до 1000 мг).
- Антигистаминный препарат (дифенгидрамин в дозе от 25 до 50 мг или эквивалентный препарат).

Препараты, применяемые после введения препарата Дарзалекс

Введение препаратов для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций осуществляется после введения по следующей схеме:

Монотерапия:

Кортикостероиды перорально (20 мг метилпреднизолона или эквивалентная доза кортикостероидов длительной или средней продолжительности действия в соответствии со стандартами терапии) на первый и второй день после каждого введения препарата Дарзалекс (начиная со следующего дня после дня введения).

Комбинированная терапия:

Необходимо рассмотреть возможность перорального приема метилпреднизолона в низкой дозе (не более 20 мг) или эквивалентного препарата в день после введения препарата Дарзалекс.

Однако в том случае, если на следующий день после введения препарата Дарзалекс вводится специфичный для фоновой терапии кортикостероид (например, дексаметазон, преднизолон), введение дополнительных препаратов может не потребоваться.

При отсутствии у пациента значимых инфузионных реакций после первых трех введений препарата Дарзалекс возможно прекращение пост-инъекционного применения кортикостероидов (за исключением кортикостероидов, входящих в фоновую схему терапии).

Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость дополнительного применения после каждого введения препарата Дарзалекс бронходилататоров короткого и длительного действия, а также ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех введений препарата Дарзалекс у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые ингаляционным путем после введения, могут быть отменены по усмотрению врача.

Профилактика реактивации вируса опоясывающего герпеса

Для предотвращения реактивации вируса опоясывающего герпеса следует рассмотреть проведение противовирусной профилактики.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного анализа фармакокинетики установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Маловероятно, что нарушение функции печени окажет влияние на выведение даратумумаба, поскольку такие молекулы IgG1, как даратумумаб, не метаболизируются с участием печени. Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей в возрасте до 18 лет не

установлены.

Способ применения

Препарат Дарзалекс, раствор для подкожного введения, предназначен только для подкожного введения.

Не вводить внутривенно.

Применение

- Вводите 15 мл препарата Дарзалекс в подкожную ткань живота приблизительно на расстоянии около 7,5 см справа или слева от пупка в течение приблизительно 3-5 минут. Не следует вводить препарат Дарзалекс в другие участки тела, поскольку данные об использовании таких путей введения отсутствуют.
- При последовательных введениях следует менять место инъекции.
- Препарат Дарзалекс никогда не следует вводить в участки с покраснением кожи, кровоподтеками, болезненностью, уплотнением или наличием рубцов.
- При возникновении боли следует приостановить или замедлить введение препарата. Если боль не прекращается после приостановки введения инъекции, можно ввести остаток дозы в другой участок с противоположной стороны живота.
- Во время лечения препаратом Дарзалекс не следует применять другие препараты для подкожного введения на тех же участках кожи, куда вводился препарат Дарзалекс.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к даратумумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо записывать торговое наименование и номер серии введенного препарата.

Инфузионные реакции

Препарат Дарзалекс может вызвать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические реакции.

В ходе клинических исследований инфузионные реакции развивались примерно у 9% (77/898) пациентов. В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первом введении препарата и были 1-2 степени. У 1% пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе последующих введений препарата.

Медиана времени до наступления инфузионных реакций после введения препарата Дарзалекс составила 3,2 часа (диапазон 0,07-83 часа). Большинство инфузионных реакций возникали в день введения препарата. Отсроченные инфузионные реакции возникали у 1% пациентов.

Проявления инфузионных реакций могут включать симптомы со стороны дыхательной системы, например, заложенность носа, кашель, першение в горле, аллергический ринит, хрипы, а также повышение температуры тела, боль в груди, зуд, озноб, рвоту, тошноту, гипотензию и затуманенное зрение. Отмечались тяжелые реакции с развитием бронхоспазма, гипоксии, одышки, гипертензии, тахикардии и нежелательных реакций со стороны зрения (включая хориоидальный выпот, острую миопию и острую закрытоугольную глаукому).

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении препаратом Дарзалекс пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных препаратов, жаропонижающих препаратов и кортикостероидов. Требуется наблюдать за пациентами и предоставлять им рекомендации относительно инфузионных реакций, в особенности во время и после первого и второго введения препарата. При развитии анафилактической реакции или жизнеугрожающей инфузионной реакции степени 4 необходимо окончательно прекратить введение препарата и оказать необходимую экстренную помощь.

Для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций следует назначить пероральные кортикостероиды всем пациентам, получающим препарат Дарзалекс. Пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе может потребоваться дополнительная терапия легочных осложнений после введения препарата.

Необходимо рассмотреть назначение короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров и ингаляционных кортикостероидов пациентам с хронической обструктивной болезнью легких.

При появлении симптомов со стороны зрения прерывают введение препарата Дарзалекс и осуществляют незамедлительную офтальмологическую оценку перед продолжением введения препарата Дарзалекс.

Нейтропения/Тромбоцитопения

Препарат Дарзалекс может усиливать нейтропению и тромбоцитопению, вызванные фоновой терапией.

Периодически во время терапии следует проводить анализ общего числа клеток крови в соответствии с инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов для фоновой терапии. Пациенты с нейтропенией должны наблюдаться на предмет

клинических проявлений инфекций. Для восстановления числа клеток крови может потребоваться отсрочка введения следующей дозы препарата Дарзалекс. У пациентов с пониженной массой тела, получающих препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме, случаи нейтропении наблюдались с увеличенной частотой, однако, это не было ассоциировано с увеличением частоты возникновения серьезных инфекций. Снижение дозы препарата Дарзалекс не рекомендуется. Следует рассмотреть необходимость проведения поддерживающей терапии гемотрансфузиями или факторами роста.

Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямой пробы Кумбса)

Даратумумаб связывается с белком CD38, который в небольшом количестве выявляется на эритроцитах, что может привести к регистрации положительного результата непрямой пробы Кумбса. Связанный с действием даратумумаба положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться на протяжении до 6 месяцев после последнего применения данного препарата. Необходимо учитывать, что связывание даратумумаба с эритроцитами может препятствовать выявлению антител к минорным антигенам в сыворотке пациента. Это не влияет на определение групп крови AB0 и Rh.

До назначения препарата Дарзалекс необходимо провести расширенное фенотипирование и скрининг антител.

В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты непрямого антиглобулинового теста (см. раздел 4.5). При необходимости проведения экстренной гемотрансфузии возможно введение ABO/RhD-совместимых эритроцитов без перекрестного тестирования в соответствии с местными правилами станции переливания крови.

Влияние на оценку полного ответа на терапию

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG каппа, которое может быть определено методами электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации, используемыми также и для определения эндогенного миеломного протеина. Это взаимодействие может повлиять на оценку полного ответа на терапию и оценку степени прогрессирования заболевания у некоторых пациентов с миеломным протеином IgG каппа.

Реактивация вируса гепатита В (ВГВ)

У пациентов, получающих терапию препаратом Дарзалекс, отмечались случаи реактивации вируса гепатита В, некоторые из которых были фатальными. Перед началом терапии препаратом Дарзалекс у всех пациентов рекомендуется проводить скрининг на наличие вируса гепатита В.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов, серологически позитивных на ВГВ, с

целью выявления клинических и лабораторных признаков реактивации вируса гепатита В во время терапии, а также в течение как минимум 6-ти месяцев после ее окончания. Необходимо проводить мероприятия, согласно действующим клиническим рекомендациям. Также следует оценить необходимость консультации у специалиста по гепатитам при наличии соответствующих показаний.

У пациентов с реактивацией вируса гепатита В во время терапии препаратом Дарзалекс необходимо приостановить терапию препаратом Дарзалекс, а также любыми сопутствующими кортикостероидами и химиотерапевтическими препаратами, и назначить соответствующую терапию. У пациентов с хорошо контролируемой реактивацией вируса гепатита В возобновление терапии препаратом Дарзалекс должно обсуждаться с врачом, имеющим опыт терапии ВГВ.

Масса тела (более 120 кг)

Существует вероятность снижения эффективности терапии препаратом Дарзалекс, раствор для подкожного введения, у пациентов с массой тела более 120 кг.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит сорбитол (Е420). Пациенты с наследственной непереносимостью фруктозы не должны получать этот лекарственный препарат.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, т.е. практически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по изучению взаимодействия даратумумаба с другими лекарственными препаратами не проводилось.

Поскольку даратумумаб является моноклональным антителом класса IgG1κ, маловероятно, что выведение неизмененного препарата с мочой и его метаболизм при участии ферментов печени будут представлять собой основные пути выведения. В связи с этим ожидается, что изменения активности метаболизирующих лекарственных препараты ферментов не повлияют на выведение даратумумаба. В связи с высоким сродством к уникальному эпитопу белка CD38, ожидается, что даратумумаб не будет влиять на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты.

На основании клинической фармакокинетической оценки взаимодействия внутривенной и подкожной лекарственных форм даратумумаба с леналидомидом, помалидомидом, талидомидом, бортезомибом, мелфаланом, преднизолоном, карфилзомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном не было выявлено клинически значимых

лекарственных взаимодействий между даратумумабом и этими низкомолекулярными препаратами.

Влияние препарата Дарзалекс на результаты лабораторных исследований

Влияние на непрямой антиглобулиновый тест (непрямую пробу Кумбса)

Даратумумаб связывается с белком CD38 на эритроцитах и влияет на результаты тестов на совместимость, включая скрининг на антитела и тест на перекрестную совместимость. Методы уменьшения влияния даратумумаба включают обработку эритроцитов дитиотреитолом (ДТТ) для прерывания связывания даратумумаба или генотипирование. Поскольку определение группы крови по Келлу также чувствительно к обработке ДТТ, после исключения наличия алло-антител или их идентификации с использованием эритроцитов, обработанных ДТТ, следует применять Келл-отрицательные эритроциты.

Влияние на иммунофиксацию и электрофорез белков сыворотки

Возможно выявление даратумумаба методами электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации, используемых для выявления патогенных моноклональных иммуноглобулинов (М-белка). Это может привести к появлению ложноположительных результатов электрофореза белков сыворотки и иммунофиксации у пациентов с миеломным белком IgG каппа, что влияет на начальную оценку полного ответа на терапию (Complete Responses) по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы IMWG (International Myeloma Working Group). У пациентов со стойким очень хорошим частичным ответом на терапию при подозрении на влияние даратумумаба на результат оценки следует рассмотреть проведение валидированного даратумумаб-специфичного теста иммунофиксации, чтобы различить даратумумаб и оставшиеся М-белки в плазме крови пациента и определить полный ответ на терапию.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Для предотвращения воздействия на плод способные к деторождению женщины должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии препаратом Дарзалекс и на протяжении 3 месяцев после ее отмены.

Беременность

В настоящее время отсутствуют результаты исследований у людей или у животных, в которых бы оценивался риск применения препарата Дарзалекс во время беременности. Моноклональные антитела IgG1 способны проникать через плаценту после первого триместра беременности. Таким образом, препарат Дарзалекс не следует применять во время беременности.

Лактация

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция даратумумаба в грудное молоко человека или животных и влияет ли данный препарат на секрецию молока. До настоящего времени не проводилось никаких исследований по оценке эффекта даратумумаба на находящихся на грудном вскармливании младенцев.

Материнские IgG экскретируются с грудным молоком, тем не менее они не поступают в кровеносную систему новорожденных и младенцев в значительных количествах, так как данные белки расщепляются в желудочно-кишечном тракте и не абсорбируются. Поскольку риски препарата для младенцев, связанные с его проглатыванием с молоком, неизвестны, необходимо принять решение об отмене грудного вскармливания или отмене препарата Дарзалекс с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы данного препарата для здоровья матери.

Фертильность

В настоящее время отсутствуют данные о потенциальных эффектах даратумумаба на фертильность мужчин и женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Дарзалекс не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами, либо его эффект пренебрежимо мал. Тем не менее у пациентов, получавших даратумумаб, сообщалось об утомляемости, что следует учитывать при управлении транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные реакции любой степени (частота $\geq 20\%$) при применении даратумумаба (во внутривенной или подкожной форме) в виде монотерапии или комбинированной терапии включают: инфузионные реакции, утомляемость, тошноту, диарею, запоры, повышение температуры тела, кашель, нейтропению, тромбоцитопению, анемию, периферические отеки, периферическую сенсорную нейропатию и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции включают: пневмонию, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, сепсис, отек легких, грипп, повышение температуры тела, дегидратацию, диарею, фибрилляцию предсердий и обморок.

Профиль безопасности препарата Дарзалекс в форме для подкожного введения был сходным с профилем безопасности внутривенной формы за исключением более низкой частоты возникновения инфузионных реакций. В исследовании III фазы ММУ3012

нейтропения была единственной нежелательной реакцией, отмеченной с частотой выше на 5% и более при применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс по сравнению с даратумумабом внутривенно (Степень 3 или 4: 13% и 8% соответственно).

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 6 суммированы нежелательные реакции, отмеченные у пациентов, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс или даратумумаб внутривенно.

Полученные данные отражают экспозицию препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме (1800 мг) у 639 пациентов с множественной миеломой. Данные охватывают 260 пациентов из активно контролируемого исследования фазы 3 (исследование ММУ3012), получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в виде монотерапии, и 149 пациентов из активно контролируемого исследования 3 фазы (исследование ММУ3013), получавших даратумумаб в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном (D-Pd). Данные также отражают 3 открытых клинических исследования, в которых пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в виде монотерапии (n=31, ММУ1004 и ММУ1008) и исследование ММУ2040, в котором пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (D-VMP, n=67), леналидомидом и дексаметазоном (D-Rd, n=65), бортезомибом, леналидомидом и дексаметазоном (D-VRd, n=67) или карфилзомибом и дексаметазоном (D-Kd, n=66). Кроме того, данные отражают результаты применения у 193-х пациентов с впервые диагностированным AL амилоидозом из активно контролируемого исследования 3 фазы (исследование АМУ3001), в котором пациенты получали препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в комбинации с бортезомибом, циклофосфамидом и дексаметазоном (D-VCd).

Данные по безопасности также отражают экспозицию даратумумаба при внутривенном введении (16 мг/кг) у 2324 пациентов с множественной миеломой, включая 1910 пациентов, получавших даратумумаб внутривенно в комбинации с фоновой терапией, и 414 пациентов, получавших даратумумаб внутривенно в виде монотерапии.

Частоты возникновения нежелательных реакций определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой частотной группы, где это возможно, нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 6: Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой и AL-амилоидозом, получавших даратумумаб внутривенно или подкожно

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота	Встречаемость (%)	
		Любой степени	Любой степени	Степени 3-4
Инфекции и инвазии	Инфекция верхних дыхательных путей ^a	Очень часто	37%	2%
	Пневмония ^a		17%	10%
	Бронхит ^a		14%	1%
	Инфекции мочевыводящих путей	Часто	6%	1%
	Грипп		4%	1% [#]
	Сепсис ^a		4%	3%
	Цитомегаловирусная инфекция ^a	Нечасто	1%	<1% [#]
	Реактивация вируса гепатита В ^a		<1%	<1%
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ^a	Очень часто	39%	33%
	Тромбоцитопения ^a		29%	17%
	Анемия ^a		27%	12%
	Лимфоцитопения ^a		14%	11%
	Лейкопения ^a		11%	6%
Нарушения со стороны иммунной системы	Гипогаммаглобулинемия ^a	Часто	2%	<1% [#]
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	10%	1%
	Гипергликемия	Часто	6%	3%
	Гипокальциемия		5%	1%
	Дегидратация		2%	1% [#]
Психические нарушения	Бессонница	Очень часто	15%	1% [#]
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто	26%	3%
	Головная боль		10%	<1% [#]
	Головокружение	Часто	9%	<1% [#]
	Парестезия		9%	<1%
	Обморок		3%	2% [#]
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	Часто	3%	1%
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия ^a	Часто	9%	4%
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель ^a	Очень часто	21%	<1% [#]
	Одышка ^a		18%	2%
	Отек легких ^a	Часто	1%	<1%

Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто	29%	4%
	Запоры		28%	1%
	Тошнота		22%	1% [#]
	Рвота		14%	1% [#]
	Панкреатит ^a	Часто	1%	<1%
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь	Очень часто	10%	1% [#]
	Зуд	Часто	6%	<1% [#]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Очень часто	16%	2%
	Мышечные спазмы		11%	<1% [#]
	Артралгия		10%	<1% [#]
	Мышечно-скелетная боль в груди	Часто	6%	<1% [#]
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто	23%	4%
	Периферические отеки ^a		22%	1%
	Повышение температуры тела		21%	1%
	Астения		18%	2%
	Озноб	Часто	8%	<1% [#]
	Реакции в месте введения ^{c,d}		8%	0
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионные реакции ^b			
	Даратумумаб внутривенно ^e	Очень часто	39%	5%
	Даратумумаб подкожно ^d	Часто	9%	1% [#]

[#] Явлений степени 4 не отмечалось

^a Означает группировку терминов.

^b Инфузионные реакции включают термины, определенные исследователями, как связанные с инфузией/инъекцией даратумумаба.

^c Реакции в месте введения включают термины, определенные исследователями, как связанные с инъекцией даратумумаба.

^d Частота только на основе исследований подкожной формы даратумумаба (N=832).

^e Частота только на основе исследований внутривенной формы даратумумаба (N=2324).

Примечание: на основе данных 3156 пациентов с множественной миеломой и AL амилоидозом, получавших даратумумаб внутривенно или подкожно.

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях (с применением монотерапии и комбинированной терапии; n=898) подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс частота инфузионных реакций любой степени составила 8,2% при первой инъекции подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс (1800 мг, неделя 1), 0,4% при инъекции на неделе 2 и 1,1% при последующих инъекциях. Инфузионные реакции степени 3 отмечались у 1% пациентов. Ни у одного пациента не отмечалось инфузионных реакций степени 4.

Проявления инфузионных реакций могут включать симптомы со стороны дыхательной

системы, например, заложенность носа, кашель, першение в горле, аллергический ринит, хрипы, а также повышение температуры тела, боль в груди, зуд, озноб, рвоту, тошноту и гипотензию. Отмечались тяжелые реакции с развитием бронхоспазма, гипоксии, одышки, гипертензии и тахикардии.

Реакции в месте введения препарата

В клинических исследованиях (n=898) с применением подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс частота возникновения реакций в месте введения препарата любой степени составила 7,7%. Реакции степени 3 или 4 в месте введения препарата не наблюдались. Наиболее частой (> 1%) реакцией в месте введения препарата была эритема.

Инфекции

У пациентов с множественной миеломой, получавших даратумумаб в виде монотерапии, общая частота инфекций была сходной при применении даратумумаба подкожно (52,9%) и внутривенно (50,0%). Инфекции степени 3 или 4 отмечались со сходной частотой при сравнении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс (11,7%) и даратумумаба внутривенно (14,3%). Большинство инфекций характеризовались управляемостью и редко приводили к прекращению терапии. Пневмония являлась наиболее частой инфекцией степени 3 или 4 во всех исследованиях. В исследованиях с активным контролем лечение было прекращено в связи с инфекциями у 1-4% пациентов. Летальные исходы при инфекциях отмечались главным образом у пациентов с пневмонией и сепсисом.

У пациентов с множественной миеломой, получавших комбинированную терапию с использованием даратумумаба внутривенно, отмечались следующие инфекции:

- инфекции степени 3 или 4:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением: даратумумаб-бортезомиб-дексаметазон (D-Vd): 21%, бортезомиб-дексаметазон (Vd): 19%; даратумумаб-леналидомид-дексаметазон (D-Rd): 28%, леналидомид-дексаметазон (Rd): 23%; даратумумаб-помалидомид-дексаметазон (D-Pd): 28%; даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон (D-Kd)^a: 36%, карфилзомиб-дексаметазон (Kd)^a: 27%; D-Kd^b: 21%

^a карфилзомиб в дозе 20/56 мг/м² применялся два раза в неделю

^b карфилзомиб в дозе 20/70 мг/м² применялся один раз в неделю

- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизолон (D-VMP): 23%, бортезомиб-мелфалан-преднизолон (VMP): 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон (D-VTd): 22%, бортезомиб-талидомид-

дексаметазон (VTd): 20%.

- инфекции степени 5 (летальные):

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kd^a: 5%, Kd^a: 3%; D-Kd^b: 0%

^a карфилзомиб в дозе 20/56 мг/м² применялся два раза в неделю

^b карфилзомиб в дозе 20/70 мг/м² применялся один раз в неделю

- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

У пациентов с множественной миеломой, получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в составе комбинированной терапии, отмечались:

- инфекции степени 3 или 4: D-Pd: 28%; Pd: 23%;

- инфекции степени 5 (летальные): D-Pd: 5%; Pd: 3%.

У пациентов с AL амилоидозом, получавших препарат Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в составе комбинированной терапии, отмечались:

- инфекции степени 3 или 4: даратумумаб-бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (D-VCd): 17%; бортезомиб-циклофосфамид-дексаметазон (VCd): 10%;

- инфекции степени 5 (летальные): D-VCd: 1%; VCd: 1%.

Нарушения со стороны сердца и кардиомиопатия, связанная с AL амилоидозом

У большинства пациентов в начале исследования AMY3001 имелась кардиомиопатия, связанная с AL амилоидозом (D-VCd - 72%; VCd - 71%). Нарушения со стороны сердца степени 3 и 4 возникали у 11 % пациентов, получавших терапию комбинацией D-VCd по сравнению с 10 % пациентов, получавших терапию комбинацией VCd, в то время как серьезные нарушения со стороны сердца возникали у 16 % (D-VCd) и 13 % (VCd) пациентов, соответственно. Серьезные нарушения со стороны сердца, возникавшие у не менее 2% пациентов, включали: сердечную недостаточность (D-VCd - 6,2 %; VCd - 4,3 %), остановку сердца (D-VCd - 3,6 %; VCd - 1,6 %) и фибрилляцию предсердий ((D-VCd - 2,1 %; VCd - 1,1 %)). Все пациенты группы D-VCd, у которых отмечались серьезные или летальные нарушения со стороны сердца, в начале исследования имели кардиомиопатию, связанную с AL амилоидозом. При оценке частоты нарушений со стороны сердца должна приниматься во внимание более длительная медиана продолжительности терапии в группе D-VCd по сравнению с группой VCd (9,6 месяца и 5,3 месяца, соответственно). С учетом поправки на продолжительность терапии (число пациентов с нежелательным явлением в течение 100 пациенто-месяцев) частоты возникновения всех нарушений со стороны сердца степени 3 или 4 (1,2 и 2,3), сердечной недостаточности (0,5 и 0,6), остановки сердца (0,1 и

0,0) и фибрилляции предсердий (0,2 и 0,1) были сопоставимы в группах D-VCd и VCd, соответственно.

В исследовании AMY3001 с медианой продолжительности наблюдения 11,4 месяца общая смертность в обеих группах (D-VCd - 14 %; VCd - 15 %) была обусловлена кардиомиопатией, связанной с AL амилоидозом.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Из 3615 пациентов, получавших даратумумаб (n=898 подкожно; n=2717 внутривенно) в рекомендуемой дозе, 38% были в возрасте от 65 до 75 лет и 16% – в возрасте 75 лет или старше. В целом различий по эффективности с учетом возраста пациента выявлено не было. Частота возникновения серьезных нежелательных реакций была выше у пациентов более старшего возраста по сравнению с более молодыми пациентами.

Среди пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (n=2042) к числу наиболее частых серьезных нежелательных реакций, отмечавшихся чаще всего у пожилых людей (≥ 65 лет), относились пневмония и сепсис. Среди пациентов с впервые выявленной множественной миеломой, не являющихся кандидатами на проведение аутологичной трансплантации стволовых клеток (n=777), наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, чаще отмечаемой у пожилых людей (≥ 75 лет), была пневмония. Среди пациентов с впервые диагностированным AL амилоидозом (n=193) наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, чаще отмечаемой у пожилых людей (≥ 65 лет), была пневмония.

Опыт пострегистрационного применения

Дополнительно к вышеперечисленным, нежелательные реакции, полученные в ходе пострегистрационного применения даратумумаба, включены в Таблицу 7. Частоты представлены в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В Таблице 7 нежелательные реакции расположены по частотным категориям на основании частоты спонтанных сообщений, а также по частотным категориям, основанным на точной частоте встречаемости в ходе клинических исследований, в случае, если она известна.

Таблица 7: Пострегистрационные нежелательные реакции даратумумаба	
Системно-органный класс Нежелательные реакции	Частотная категория на основании частоты спонтанных сообщений
Нарушения со стороны иммунной системы Анафилактическая реакция	Редко
Инфекции и инвазии COVID-19	Нечасто

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Эл. почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: + 7 (7172) 235 135

Эл.почта: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки в клинических исследованиях подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс не отмечено.

Лечение

В настоящее время отсутствует известный специфичный антидот для препарата Дарзалекс.

В случае возникновения передозировки за пациентом следует наблюдать с целью

выявления любых жалоб или симптомов. В случае их выявления требуется немедленно начать соответствующую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD38 (кластеры дифференцировки 38).

Код АТХ: L01FC01

Лекарственная форма препарата Дарзалекс раствор для подкожного введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу. Гиалуронидаза действует локально и транзиторно, разрушая гиалуроновую кислоту (природный гликозаминогликан, выявляемый в организме) во внеклеточном матриксе подкожных тканей путем расщепления связей между двумя сахарами (N-ацетилглюкозамин и глюкуроновая кислота), из которых состоит гиалуроновая кислота. Гиалуронидаза характеризуется периодом полувыведения из кожи менее 30 минут. Содержание гиалуроновой кислоты в подкожных тканях возвращается к норме в течение 24-48 часов в связи с ее быстрым биосинтезом.

Механизм действия

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG1κ, которое связывается с белком CD38, характеризующимся экспрессией на поверхности клеток при различных гематологических злокачественных новообразованиях, включая клональные плазматические клетки при множественной миеломе и AL амилоидозе, а также другие типы клеток и тканей. Белок CD38 обладает множеством функций, включая опосредованную рецепторами адгезию, сигнальную и ферментативную активность.

Была продемонстрирована способность даратумумаба к мощному ингибированию роста экспрессирующих CD38 опухолевых клеток *in vivo*. На основании исследований *in vitro* даратумумаб может вызывать опосредованную иммунной системой гибель опухолевых клеток за счет нескольких эффекторных механизмов. Данные этих исследований позволяют предположить, что даратумумаб способен индуцировать лизис опухолевых клеток посредством комплемент-зависимой цитотоксичности, антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и антитело-зависимого клеточного фагоцитоза при злокачественных новообразованиях с экспрессией CD38. Под действием даратумумаба происходит уменьшение субпопуляции супрессорных клеток миелоидного происхождения (CD38+

MDSC), регуляторных Т-клеток (CD38+T_{reg}) и В-клеток (CD38+B_{reg}). Известно, что в зависимости от стадии развития и уровня активации Т-клетки (CD3+, CD4+ и CD8+) могут экспрессировать CD38. При лечении препаратом Дарзалекс было отмечено значимое увеличение абсолютного числа CD4+ и CD8+ Т-клеток и процентного содержания лимфоцитов в цельной периферической крови и красном костном мозге. При помощи секвенирования ДНК Т-клеточного рецептора было показано увеличение клональности Т-клеток при лечении препаратом Дарзалекс, что указывает на иммуномодулирующие эффекты, которые могут вносить вклад в клинический ответ.

Даратумумаб индуцировал апоптоз *in vitro* после Fc-опосредованного перекрестного связывания. Кроме того, даратумумаб модулировал ферментативную активность CD38, что вызывало ингибирование ферментативной активности циклаз и стимуляцию активности гидролаз. Значимость этих эффектов *in vitro* в клинической практике, а также их влияние на опухолевый рост полностью не изучено.

Фармакодинамические эффекты

Число НК-клеток и Т-клеток

Известно, что НК-клетки в значительном количестве экспрессируют CD38, таким образом, они чувствительны к лизису, опосредованному даратумумабом. При применении препарата Дарзалекс наблюдалось снижение абсолютного числа и процентного содержания НК-клеток (CD16+CD56+) и активированных НК-клеток (CD16+CD56^{dim}) в периферической крови и костном мозге. Тем не менее не было выявлено взаимосвязи между исходным содержанием НК-клеток и клиническим ответом.

Иммуногенность

Частота образования связанных с терапией нейтрализующих антител к даратумумабу у пациентов с множественной миеломой и AL амилоидозом, получавших терапию подкожной лекарственной формой препарата Дарзалекс в ходе клинических исследований в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии, составляла менее 1 %.

У пациентов с множественной миеломой и AL амилоидозом частота выявления связанных с терапией антител к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, не оказывающих нейтрализующего действия, составила 7,1% (58/812) в клинических исследованиях монотерапии или комбинированной терапии с препаратом Дарзалекс. Антитела к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе, по-видимому, не влияют на концентрацию даратумумаба. Клиническая значимость формирования антител к даратумумабу или к рекомбинантной человеческой гиалуронидазе при применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс неизвестна.

Данные по иммуногенности в значительной степени зависят от чувствительности и специфичности используемых методов анализа. Кроме того, ряд факторов может повлиять на наблюдаемую частоту положительных результатов анализа, включая условия хранения взятых образцов, время взятия образцов, влияние других препаратов, сопутствующую терапию и изучаемое заболевание. Таким образом, сравнение частоты появления антител к даратумумабу с частотой появления антител к другим препаратам может послужить основанием для неправильных выводов.

5.2. Фармакокинетические свойства

При оценке экспозиции даратумумаба у пациентов с множественной миеломой в исследовании монотерапии (ММУ3012) после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (еженедельно на протяжении 8 недель, затем 1 раз в 2 недели на протяжении 16-ти недель, 1 раз в месяц в дальнейшем) по сравнению с даратумумабом внутривенно в дозе 16 мг/кг по той же схеме была показана сопоставимость двух лекарственных форм по первичной конечной точке – максимальной остаточной концентрации (C_{trough} ; цикл 3, день 1, до введения дозы), при этом средний показатель для подкожной лекарственной формы составил 593 ± 306 мкг/мл по сравнению с 522 ± 226 мкг/мл для внутривенной лекарственной формы. Отношение средних геометрических составило 107,93% (90% доверительный интервал: 95,74-121,67).

Для даратумумаба показано, что его фармакокинетика зависит как от концентрации с кинетикой всасывания первого порядка, так и от времени с параллельным линейным и нелинейным (насыщаемость) выведением, что характерно для мишень-опосредованного клиренса. После применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в качестве монотерапии в рекомендуемой дозе 1800 мг максимальные концентрации (C_{max}) возрастали в 4,8 раз, а общая экспозиция ($AUC_{0-7 \text{ сут}}$) возрастала в 5,4 раза при оценке последней дозы при еженедельном введении (восьмой) по сравнению с первой дозой. Максимальные остаточные концентрации подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс, как правило, наблюдаются к концу периода еженедельного введения при применении монотерапии или комбинированной терапии.

По данным моделирования у пациентов с множественной миеломой остаточные концентрации после подкожного введения 6-ти еженедельных доз 1800 мг препарата Дарзалекс при комбинированной терапии были сходны с таковыми при монотерапии препаратом Дарзалекс в дозе 1800 мг.

У пациентов с множественной миеломой в исследовании применения комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном (ММУ3013) экспозиция даратумумаба

являлась сопоставимой с таковой при монотерапии, при этом среднее значение максимальной остаточной концентрации (C_{trough} ; цикл 3, день 1, до введения дозы) составляло 537 ± 277 мкг/мл после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (1 раз в неделю в течение 8-ми недель, затем 1 раз в 2 недели в течение 16-ти недель и далее 1 раз в месяц).

У пациентов с AL амилоидозом в исследовании применения комбинированной терапии АМУ3001 значение максимальной остаточной концентрации (C_{trough} ; цикл 3, день 1, до введения дозы) являлось сопоставимым с таковым при множественной миеломе, при этом среднее значение составляло 597 ± 232 мкг/мл после применения подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в рекомендуемой дозе 1800 мг (1 раз в неделю в течение 8-ми недель, затем 1 раз в 2 недели в течение 16-ти недель и далее 1 раз в месяц).

Абсорбция и распределение

При применении в рекомендуемой дозе 1800 мг у пациентов с множественной миеломой абсолютная биодоступность препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме составляла 69%, при этом скорость всасывания составляла $0,012 \text{ час}^{-1}$, а максимальная концентрация достигалась за 70-72 часа (T_{max}). При применении в рекомендуемой дозе 1800 мг у пациентов с AL амилоидозом абсолютная биодоступность не оценивалась, скорость всасывания составляла $0,77 \text{ день}^{-1}$ (коэффициент вариации - 8,31 %), а максимальная концентрация достигалась за 3 дня. Смоделированный средний расчетный показатель объема распределения для центрального компартмента (V_1) у пациентов с множественной миеломой при монотерапии составляет 5,25 л (коэффициент вариации – 36,9%), а для периферического компартмента (V_2) – 3,78 л; при комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном смоделированный средний расчетный показатель объема распределения V_1 составляет 4,36 л (коэффициент вариации – 28,0%) и V_2 - 2,80 л. У пациентов с AL амилоидозом смоделированный расчетный кажущийся объем распределения после подкожного применения составляет 10,8 л (коэффициент вариации – 3,1%). Эти данные позволяют предполагать, что даратумумаб главным образом распределяется в сосудистой системе с ограниченным распределением во внесосудистых тканях.

Биотрансформация и элиминация

Даратумумаб выводится путем параллельного линейного и нелинейного насыщаемого мишень-опосредованного клиренса. У пациентов с множественной миеломой при оценке с помощью популяционной фармакокинетической модели среднее значение клиренса даратумумаба при монотерапии составило 4,96 мл/ч (коэффициент вариации – 58,7%), а при

комбинированной терапии с помалидомидом и дексаметазоном – 4,32 мл/ч (коэффициент вариации — 43,5%). У пациентов с AL амилоидозом кажущийся клиренс после подкожного применения составляет 210 мл/сутки (коэффициент вариации – 4,1%).

У пациентов с множественной миеломой расчетное апостериорное среднее геометрическое на основе модели для периода полувыведения, ассоциированное с линейным выведением, составило 20,4 дня (коэффициент вариации – 22,4%) при монотерапии и 19,7 дня (коэффициент вариации – 15,3%) при применении даратумумаба в комбинации с помалидомидом и дексаметазоном. У пациентов с AL амилоидозом расчетное апостериорное среднее геометрическое на основе модели для периода полувыведения, ассоциированное с линейным выведением, составило 27,5 дня (коэффициент вариации – 74,0%). Для режима монотерапии и комбинированной терапии равновесное состояние достигается приблизительно через 5 месяцев после применения каждые 4 недели в рекомендуемой дозе и в рекомендованном режиме (1800 мг; 1 раз в неделю в течение 8 недель, затем каждые 2 недели в течение 16 недель и каждые 4 недели в дальнейшем).

Популяционный анализ фармакокинетики с использованием данных монотерапии и комбинированной терапии с применением подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с множественной миеломой, проводился с использованием данных по 487 пациентам, получавшим подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс, и 255 пациентам, получавшим даратумумаб внутривенно. Прогнозируемые показатели экспозиции представлены в Таблице 8.

Таблица 8: Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) подкожно или при монотерапии даратумумабом внутривенно (16 мг/кг) у пациентов с множественной миеломой			
Фармакокинетические параметры	Циклы	Даратумумаб подкожно Средние значения (5^{ый}; 95^{ый} процентиля)	Даратумумаб внутривенно Средние значения (5^{ый}; 95^{ый} процентиля)
C_{trough} (мкг/мл)	Цикл 1, первая доза	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Цикл 2, последняя доза (C_{trough} на день 1 Цикла 3)	563 (177; 1063)	472 (144; 809)
C_{max} (мкг/мл)	Цикл 1, первая доза	132 (54; 228)	256 (173; 327)

	Цикл 2, последняя доза	592 (234; 1114)	688 (369; 1061)
AUC _{0-7 сут} (мкг/мл×сут)	Цикл 1, первая доза	720 (293; 1274)	1187 (773; 1619)
	Цикл 2, последняя доза	4017 (1515; 7564)	4019 (1740; 6370)

Популяционный анализ фармакокинетики с использованием информации о применении подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс в комбинированной терапии у пациентов с AL амилоидозом был проведен по данным, собранным у 211 пациентов. При применении в рекомендованной дозе 1800 мг ожидаемые концентрации даратумумаба были немного выше, но в целом находились в тех же границах, что и у пациентов с множественной миеломой.

Таблица 9: Экспозиция даратумумаба при применении препарата Дарзалекс (1800 мг) у пациентов с AL амилоидозом

Фармакокинетические параметры	Циклы	Даратумумаб подкожно Средние значения (5 ^{ый} ; 95 ^{ый} процентили)
C _{trough} (мкг/мл)	Цикл 1, первая доза	138 (86; 195)
	Цикл 2, последняя доза (C _{trough} на день 1 Цикла 3)	662 (315; 1037)
C _{max} (мкг/мл)	Цикл 1, первая доза	151 (88; 226)
	Цикл 2, последняя доза	729 (390; 1105)
AUC _{0-7 сут} (мкг/мл×сут)	Цикл 1, первая доза	908 (482; 1365)
	Цикл 2, последняя доза	4855 (2562; 7522)

Особые группы пациентов

Возраст и пол

На основе популяционных анализов фармакокинетики у пациентов (в возрасте 33-92 лет), получающих монотерапию или различные варианты комбинированной терапии, возраст не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику даратумумаба. Коррекция дозы с учетом возраста пациента не требуется.

Пол оказывает статистически значимое влияние на фармакокинетику у пациентов с множественной миеломой, но не у пациентов с AL амилоидозом. Отмечалась несколько

повышенная экспозиция у женщин по сравнению с мужчинами, однако различие по экспозиции не расценивается как клинически значимое. Коррекция дозы с учетом пола пациента не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Формальных исследований по применению подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Популяционные анализы фармакокинетики проводились на основе ранее полученных данных по функции почек у пациентов с множественной миеломой, получавших монотерапию препаратом Дарзалекс, а также у пациентов с множественной миеломой или AL амилоидозом, получавших различные варианты комбинированной терапии. Клинически значимых различий экспозиции даратумумаба между пациентами с нарушениями функции почек и пациентами с нормальной функцией почек не отмечалось.

Пациенты с нарушением функции печени

Формальных исследований по применению подкожной лекарственной формы препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. Проводились популяционные анализы фармакокинетики с участием пациентов с множественной миеломой, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс в виде монотерапии, а также с участием пациентов с множественной миеломой или AL амилоидозом, получавших различные варианты комбинированной терапии. Клинически значимых различий по экспозиции даратумумаба при сравнении пациентов с нормальной функцией печени и пациентов с нарушением функции печени легкой степени не выявлено. В исследованиях участвовало слишком мало пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени для того, чтобы можно было сделать значимые выводы для данной популяции пациентов.

Раса

На основе популяционных анализов фармакокинетики у пациентов, получавших подкожную лекарственную форму препарата Дарзалекс в виде монотерапии и в различных вариантах комбинированной терапии, экспозиция даратумумаба была сходной для представителей различных рас.

Масса тела

Применение препарата Дарзалекс в подкожной лекарственной форме в фиксированной дозе 1800 мг в виде монотерапии обеспечивало достаточную экспозицию для подгрупп с различным показателем массы тела. У пациентов с множественной миеломой средний показатель C_{trough} на день 1 цикла 3 в подгруппе с меньшей массой тела (≤ 65 кг) был на 60%

выше, а в подгруппе с более высокой массой тела (>85 кг) – на 12% ниже, чем в подгруппе даратумумаба для внутривенного введения. Однако коррекция дозы с учетом массы тела не требуется, поскольку изменение экспозиции не рассматривается как клинически значимое. У пациентов с AL амилоидозом не наблюдалось значимых различий в показателе C_{trough} в зависимости от массы тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенность и мутагенность

Исследований на животных для определения канцерогенного потенциала даратумумаба не проводилось. Стандартные исследования генотоксичности и канцерогенности, как правило, не применимы к биологическим препаратам, поскольку крупные белки не способны диффундировать в клетки и не могут взаимодействовать с ДНК или хромосомным материалом.

Репродуктивная токсичность

Исследований на животных для оценки потенциальных эффектов даратумумаба в отношении репродуктивной функции или влияния на развитие плода не проводилось.

Не было обнаружено системной экспозиции гиалуронидазы у обезьян, которым вводили дозу 22000 ЕД/кг подкожно (в 12 раз больше дозы для человека), а также не было никаких эффектов на развитие эмбриона и плода у беременных мышей, которым в период органогенеза ежедневно подкожно вводили гиалуронидазу в дозе 330000 ЕД/кг, что в 45 раз больше дозы для человека.

Отсутствовали эффекты на пренатальное и постнатальное развитие вплоть до половой зрелости у потомства мышей, которым ежедневно с момента имплантации и до лактации подкожно вводили гиалуронидазу в дозе 990000 ЕД/кг, что в 134 раза больше дозы для человека.

Фертильность

Исследований на животных для оценки потенциального влияния на фертильность самцов или самок не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Рекомбинантная человеческая гиалуронидаза

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Сорбитол

L-метионин

Полисорбат-20

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года

Подготовленный шприц с препаратом

Если шприц, содержащий препарат Дарзалекс, не используется незамедлительно, то его можно хранить в течение не более 24-х часов в холодильнике (при температуре 2-8°C), а затем в течение не более 12-ти часов при температуре 15-25°C и естественном освещении. Неиспользованный раствор в шприце необходимо утилизировать если он хранился более 24-х часов в холодильнике или более 12-ти часов при температуре 15-25°C.

Если шприц с раствором хранился в холодильнике, то перед применением необходимо подождать, пока температура раствора не сравняется с температурой окружающей среды.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. Не встряхивать.

Перед вскрытием флакон может храниться при комнатной температуре и естественном освещении, в защищённом от попадания прямых солнечных лучей месте, на протяжении не более 24 часов. Не встряхивать.

Условия хранения подготовленного шприца с препаратом см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15,0 мл раствора во флаконе из стекла I типа, укупоренном пробкой из бутилового каучука и алюминиевым колпачком с защитным диском из пластмассы. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по обращению с раствором и его утилизации

Для предотвращения ошибок введения препарата важно проверять этикетки на флаконах, чтобы убедиться, что подготовленный и вводимый препарат представляет собой препарат

Дарзалекс, раствор для подкожного введения, а не даратумумаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий. Подкожная лекарственная форма препарата Дарзалекс не предназначена для внутривенного введения и должна вводиться только подкожно.

Каждый флакон препарата Дарзалекс предназначен только для однократного применения и поставляется в готовом к введению виде.

- Препарат Дарзалекс совместим с полипропиленом или полиэтиленом в составе шприца; полипропиленом, полиэтиленом или поливинилхлоридом (ПВХ) в наборах для подкожных инфузий; и с нержавеющей сталью в иглах для забора и инъекции препарата.
- Препарат Дарзалекс необходимо осмотреть на предмет наличия механических включений и изменения цвета перед введением, если раствор и контейнер позволяют это сделать. При наличии непрозрачных частиц, изменения цвета или других включений не следует использовать препарат.
- Извлеките флакон с препаратом Дарзалекс из холодильника ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) и подождите, пока его температура не сравняется с температурой окружающей среды ($15^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$). Перед вскрытием флакон может храниться при комнатной температуре и естественном освещении, в защищённом от попадания прямых солнечных лучей месте, на протяжении не более 24 часов. Не встряхивать.
- Подготовьте шприц для введения в контролируемых и подтвержденных асептических условиях.
- Чтобы не допустить тромбирования иглы, присоедините иглу для подкожной инъекции или набор для подкожной инфузии к шприцу непосредственно перед инъекцией.

Хранение подготовленного шприца

- Если шприц, содержащий препарат Дарзалекс, не используется незамедлительно, то его можно хранить в течение не более 24-х часов в холодильнике (при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$), а затем в течение не более 12-ти часов при температуре $15-25^{\circ}\text{C}$ и естественном освещении. Неиспользованный раствор в шприце необходимо утилизировать если он хранился более 24-х часов в холодильнике или более 12-ти часов при температуре $15-25^{\circ}\text{C}$.

Если шприц с раствором хранился в холодильнике, то перед применением необходимо подождать, пока температура раствора не сравняется с температурой окружающей среды.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джонсон & Джонсон»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Тел.: +7 (495) 755 83 57

Факс: +7 (495) 755 83 58

Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан

ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А

Тел.: +7 (727) 356 88 11

Факс: +7 (727) 356 88 13

Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дарзалекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>