

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «23» июля 2018 г.  
№ N016190; N016189

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Дарзалекс**

**▼ Данное лекарственное средство является объектом дополнительного контроля. Данная мера позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Просим врачей сообщать о любых возникающих побочных реакциях препарата.**

**Торговое название**

Дарзалекс

**Международное непатентованное название**

Даратумумаб

**Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг/5 мл и 400 мг/20 мл

**Состав**

1 флакон препарата содержит

*активное вещество* – даратумумаб 100 мг или 400 мг,

*вспомогательные вещества*: кислота уксусная ледяная, натрия ацетата тригидрат, натрия хлорид, маннитол, полисорбат 20, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая, бесцветная или почти бесцветная жидкость, в которой могут содержаться единичные частицы белка.

**Фармакотерапевтическая группа**

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.

Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Моноклональные антитела. Даратумумаб.

Код АТХ L01XC24

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

Фармакокинетику даратумумаба после внутривенного введения изучали у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой в монотерапии при применении в дозах от 0.1 до 24 мг/кг. Была разработана модель популяционной фармакокинетики даратумумаба для описания характеристик фармакокинетики данного препарата, а также для оценки влияния ковариат на распределение даратумумаба у пациентов с множественной миеломой. Популяционный фармакокинетический анализ включал 223 пациента, получавших даратумумаб в монотерапии в двух клинических исследованиях (150 пациентов получали препарат в дозе 16 мг/кг).

В группах, получавших 1-24 мг/кг, максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) после первой дозы повышалась приблизительно пропорционально дозе, объем распределения соответствовал первоначальному распределению в плазме. После последнего еженедельного введения показатель  $C_{max}$  увеличивался больше, чем при способе пропорциональных доз, в соответствии с мишень-опосредованным распределением препарата.

Увеличения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) происходили с опережением прямой пропорциональности дозе, кроме того, наблюдалось снижение клиренса по мере увеличения дозы. Эти данные свидетельствуют о возможном насыщении CD38 при более высоких дозах, после чего влияние опосредованного мишенью клиренса сводится к минимуму, и клиренс даратумумаба приближается к линейному клиренсу, характерному для эндогенного IgG1. После многократного введения также наблюдалось снижение клиренса, что может быть обусловлено уменьшением опухолевой нагрузки.

Терминальный период полувыведения повышается с увеличением дозы и при многократном введении препарата. Среднее значение (стандартное отклонение) расчетного терминального периода полувыведения даратумумаба после первой инфузии в дозе 16 мг/кг было равно 9 (4.3) дней. Расчетный конечный период полувыведения даратумумаба после последнего введения 16 мг / кг увеличился, но для надежной оценки данных недостаточно. На основании популяционного фармакокинетического анализа, среднее значение (стандартное отклонение) периода полувыведения для неспецифичной линейной элиминации было равно примерно 18 (9) дней; данный терминальный период полувыведения можно ожидать в случае полного насыщения опосредованного мишенью клиренса и при многократном введении даратумумаба.

В конце периода еженедельных инфузий с использованием рекомендуемой схемы и дозы 16 мг/кг среднее значение (стандартное отклонение)  $C_{max}$  в сыворотке было равно 915 (410.3) мкг/мл, что примерно в 2.9 раза выше, чем после первой инфузии. Среднее значение (стандартное отклонение) концентрации в плазме перед введением

очередной дозы препарата (минимальное значение) в конце периода еженедельных инфузий было равно 573 (331.5) мкг/мл.

На основании популяционного фармакокинетического анализа, равновесное состояние даратумумаба достигается примерно через 5 месяцев на фоне перехода к инфузиям каждые 4 недели (к 21-ой инфузии), среднее (стандартное отклонение) соотношение значений  $C_{\max}$  в равновесном состоянии и  $C_{\max}$  после первой дозы было равно 1.6 (0.5). Среднее значение (стандартное отклонение) центрального объема распределения было равно 56.98 (18.07) мл/кг.

Дополнительный популяционный фармакокинетический анализ проводился у пациентов с множественной миеломой, которые получали даратумумаб в различных комбинированных терапиях. Профили концентрации-время даратумумаба были сходны после монотерапии и комбинированной терапии. Средний (SD) расчетный период полувыведения, связанный с линейным клиренсом в комбинированной терапии, составлял приблизительно 23 (12) дня.

На основании популяционного фармакокинетического анализа масса тела была идентифицирована как статистически значимая ковариата клиренса даратумумаба. Таким образом, подбор дозы по массе тела является подходящей стратегией для расчета дозы у пациентов с множественной миеломой.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Возраст и пол*

На основании популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получающих монотерапию даратумумабом, возраст (диапазон: 31-84 года) не обладает клинически значимым эффектом на фармакокинетику даратумумаба; концентрация даратумумаба была схожей у более молодых (возраст <65 лет, n=127), более старших (в возрасте  $\geq 65$  лет, n = 96; в возрасте  $\geq 75$  лет, n= 18; в возрасте  $\geq 85$  лет, n = 0) пациентов. Как и при монотерапии, клинически значимое влияние возраста на воздействие даратумумаба не наблюдалось в популяционных фармакокинетических анализах у пациентов, получавших комбинированную терапию. Разница в экспозиции составляла менее 6% между более молодыми (возраст <65 лет, n = 352 или возраст <75 лет, n = 630) и более старших (возраст  $\geq 65$  лет, n = 342 или возраст  $\geq 75$  лет, n = 64).

С точки зрения клинической значимости пол не влиял на действие даратумумаба в обоих популяционных фармакокинетических анализах.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Был выполнен популяционный фармакокинетический анализ на основании имеющихся данных по функциональному состоянию почек у пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии, включая 71 пациента с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 90$  мл/мин), 78

пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина  $<90$  и  $\geq 60$  мл/мин), 68 – с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина  $<60$  и  $\geq 30$  мл/мин) и 6 – с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин). Между пациентами с нарушением функции почек и с нормальной функцией клинически значимых различий концентрации даратумумаба не выявлено. Дополнительный популяционный фармакокинетический анализ у пациентов, получавших комбинированные методы лечения, также не показал клинически значимых различий в отношении воздействия даратумумаба у пациентов с нарушением функции почек (легкая,  $n = 264$ , средняя,  $n = 166$ , тяжелая,  $n = 12$ ) и лиц с нормальной функцией почек ( $n = 251$ ).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На выведение даратумумаба изменения функции печени вряд ли будут иметь какое-либо влияние, т.к. молекулы IgG1, такие как даратумумаб, не метаболизируются через печеночные пути. Был проведен популяционный фармакокинетический анализ пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии, из которых 189 пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин и аспартатаминотрансфераза (АСТ)  $\leq$  верхняя граница нормы (ВГН)) и 34 пациента с умеренной печеночной недостаточностью (общий билирубин  $1.0 \times 1.5 \times$  ВГН или АСТ  $>$  ВГН). Не было выявлено никаких клинически значимых различий концентрации даратумумаба между пациентами с нарушением функции печени легкой степени и с нормальной функцией печени. Дополнительный популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с множественной миеломой, которые получали даратумумаб при различных комбинированных терапиях, включал 598 пациентов с нормальной функцией печени, 83 пациента с нарушением функции печени легкой степени и 5 пациентов с умеренной (ОБ  $> 1.5 \times 3.0 \times$  ULN) или тяжелой (ОБ  $> 3.0 \times$  ULN) степенью. Никакие клинически значимые различия в воздействии даратумумаба между пациентами с нарушениями функции печени и пациентами с нормальной функцией печени не наблюдались.

#### *Раса*

На основе популяционного фармакокинетического анализа воздействие даратумумаба при монотерапии было одинаковым между пациентами белой ( $n=197$ ) и небелой расы ( $n=26$ ). Дополнительный популяционный фармакокинетический анализ у пациентов, получавших комбинированные методы лечения показал схожее воздействие даратумумаба между белыми ( $n = 558$ ) и небелыми ( $n = 136$ ) пациентами.

#### ***Фармакодинамика***

##### Механизм действия

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG1к, которое связывается с белком CD38, характеризующимся высоким уровнем экспрессии на поверхности клеток при различных гематологических

злокачественных новообразованиях, включая клетки множественной миеломы, 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 множества эффекторных функций. 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.

Субпопуляция миелоидных супрессорных клеток (CD38 + MDSCs), регуляторных Т-клеток (CD38 + Tregs) и В-клеток (CD38 + Bregs) восприимчива к лизису клеток опосредованному даратумумабом. Также известно, что Т-клетки (CD3 +, CD4 + и CD8 +) экспрессируют CD38 в зависимости от стадии развития и уровня активации. Значительное увеличение абсолютного количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также процентное содержание лимфоцитов в периферической цельной крови и костном мозге наблюдалось при лечении даратумумабом. Кроме того, секвенирование ДНК рецептора Т-клеток подтвердило, что клональность Т-клеток была увеличена при лечении даратумумабом, что указывает на иммуномодулирующие эффекты, которые могут способствовать клиническому ответу.

Кроме того, даратумумаб индуцировал апоптоз *in vitro* после Fc-опосредованного перекрестного связывания и модулирования ферментативной активности 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 естественных клеток-киллеров (NK-клетки) и Т-клеток*

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

##### *Иммуногенность*

У пациентов, получавших монотерапию даратумумабом (n = 199) и комбинированную терапию (n = 299), оценивали антитерапевтические реакции антител к даратумумабу в течение нескольких временных

периодов во время лечения и в период до 8 недель после его окончания. После начала лечения даратумумабом ни один из пациентов, получавших монотерапию, и 2 (0,7%) пациентов с группы комбинированной терапии показали положительную реакцию на антитела к даратумумабу; у 1 из пациентов получавших комбинированную терапию, развились транзиторные нейтрализующие антитела против даратумумаба.

Однако применяемый анализ имеет ограничения в обнаружении антител к даратумумабу в присутствии высоких концентраций даратумумаба. Таким образом, частоту развития антител, определить невозможно.

#### *Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось представлять результаты исследований даратумумаба во всех группах педиатрической популяции с множественной миеломой.

### **Показания к применению**

Препарат Дарзалекс показан:

- в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, которые получали терапию, включая ингибиторы протеасом и иммуномодулирующие препараты, и у которых было зафиксировано прогрессирование заболевания на последней терапии
- в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, или бортезомибом и дексаметазоном, для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, которые получали, по меньшей мере, одну предшествующую терапию

### **Способ применения и дозы**

Введение должно осуществляться медицинским работником в условиях, где имеется необходимое оборудование для реанимации.

#### *Дозирование*

Следует принимать преинфузионные и постинфузионные лекарственные средства, чтобы уменьшить риски возникновения инфузионных реакций (ИР), вызванных действующим веществом даратумумаб. Смотрите ниже «Рекомендуемые сопутствующие лекарственные препараты», «Устранение инфузионных реакций» и раздел «Особые указания».

#### *Дозы*

Стандартная доза для монотерапии и в комбинации с леналидомидом (4-недельный режим лечения): Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по следующей схеме в таблице 4:

**Таблица 4: Стандартный режим дозирования препарата Дарзалекс при монотерапии и в сочетании с леналидомидом (4-недельный режим дозирования цикла)**

Недели	Режим
--------	-------

Неделя 1-8	Еженедельно (всего 8 доз)
Неделя 9-24 <sup>a</sup>	Один раз в две недели (всего 8 доз)
Начиная с 25 недели до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>	Один раз в четыре недели

<sup>a</sup>Первая доза при режиме лечения раз в 2 недели вводится на 9 неделе.

<sup>b</sup>Первая доза при режиме лечения раз в 4 недели вводится на 25 неделе.

Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. раздел «Фармакодинамика» и соответствующие инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Измененный режим дозирования при введении в комбинации с бортезомибом (3-недельный режим лечения): рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий согласно приведенному в Таблице 5 режиму дозирования препарата.

**Таблица 5. Измененный режим дозирования препарата Дарзалекс при введении в комбинации с бортезомибом (3-недельный режим лечения)**

Недели	Режим
Неделя 1-9	Еженедельно (всего 9 доз)
Неделя 10-24 <sup>a</sup>	Один раз в 3 недели (всего 5 доз)
Начиная с 25 недели до прогрессирования заболевания <sup>b</sup>	Один раз в четыре недели

<sup>a</sup>Первая доза при режиме лечения раз в 3 недели вводится на 10 неделе.

<sup>b</sup>Первая доза при режиме лечения раз в 4 недели вводится на 25 неделе.

Дозы и режим дозирования лекарственных препаратов, вводимых вместе с препаратом Дарзалекс, см. раздел «Фармакодинамика» и соответствующие инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов.

#### *Скорость инфузии*

После разбавления инфузионный раствор препарата Дарзалекс следует вводить внутривенно, соблюдая соответствующую первоначальную скорость введения лекарственного средства, как указано в таблице 6 ниже. Постепенное увеличение скорости введения лекарственного средства следует рассматривать только в случае отсутствия инфузионной реакции.

**Таблица 6: Скорости введения препарата Дарзалекс**

	Объем разбавления	Начальная скорость введения (первый час)	Увеличение скорости введения <sup>a</sup>	Максимальная скорость введения
Первая инфузия	1000 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час

Вторая инфузия <sup>b</sup>	500 мл	50 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час
Последующие инфузии <sup>c</sup>	500 мл	100 мл/час	50 мл/час каждый час	200 мл/час

<sup>a</sup> Постепенное увеличение скорости введения лекарственного средства следует рассматривать только при отсутствии инфузионной реакции.

<sup>b</sup> Объем разбавления 500 мл допускается только в случае если первая инфузия препарата Дарзалекс была хорошо перенесена, что определяется как отсутствие ИР степени  $\geq 1$  в течении первых трех часов. Иначе, продолжите использовать объем растворения 1000 мл и руководствоваться инструкцией к первой инфузии.

<sup>c</sup> Изменение начальной скорости введения для последующих введений (т.е. 3 инфузия и далее) допускается только в случае если две первые инфузии препарата Дарзалекс были хорошо перенесены, что определяется как отсутствие ИР степени  $\geq 1$  при итоговой скорости инфузии  $\geq 100$  мл/час. Иначе, продолжите руководствоваться инструкцией к второй инфузии.

### *Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями*

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций (ИР) до введения препарата Дарзалекс необходима премедикация.

В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести требуется немедленно приостановить инфузию препарата Дарзалекс и провести надлежащую симптоматическую терапию.

Тактика действий в случае развития инфузионных реакций может включать снижение скорости инфузии или отмену терапии препаратом Дарзалекс, согласно приведенному ниже описанию:

- Степень 1-2 (легкие – умеренные реакции): после устранения симптомов инфузионной реакции следует возобновить инфузию со скоростью не более половины от той скорости, на которой произошло развитие инфузионной реакции. Если у пациента в дальнейшем не возникнет никаких симптомов инфузионной реакции, допускается повышение скорости инфузии, при этом следует использовать надлежащие шаги и интервалы, что клинически соответствует максимальной скорости 200 мл/час (Таблица 6).
- Степень 3 (тяжелые реакции): после устранения симптомов инфузионной реакции, следует решить вопрос о возобновлении инфузии со скоростью не более половины от той скорости, на которой произошло развитие реакции. Если у пациента в дальнейшем не возникнет никаких дополнительных симптомов инфузионной реакции, допускается повышение скорости инфузии, при этом следует использовать надлежащие шаги и интервалы (Таблица 6). В случае рецидива симптомов степени 3 необходимо повторить описанную выше процедуру. Если при следующей инфузии у пациента возникнут любые связанные с инфузией симптомы степени 3 и выше, необходимо окончательно отменить препарат Дарзалекс.
- Степень 4 (угрожающие жизни реакции): необходимо полностью прекратить лечение препаратом Дарзалекс.

*Пропуск дозы*



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

#### *Изменение дозы*

Не рекомендуется снижение дозы препарата Дарзалекс. В случае гематологической токсичности для восстановления количества клеток крови может потребоваться приостановление лечения. Для информации в отношении лекарственных средств, получаемых в комбинации с препаратом Дарзалекс, см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению препарата.

#### *Рекомендуемые сопутствующие препараты*

##### *Препараты, применяемые до инфузии*

С целью снижения риска возникновения инфузионных реакций все пациенты должны получать комбинацию следующих препаратов примерно за 1 - 3 часа до каждой инфузии препарата Дарзалекс:

- кортикостероиды (средней или длительной продолжительностью действия)

##### *Монотерапия:*

Метилпреднизолон 100 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида вводимого внутривенно. После второй инфузии, доза кортикостероида может быть снижена (60 мг метилпреднизолона перорально или внутривенно).

##### *Комбинированная терапия:*

Дексаметазон 20 мг, вводимый до каждой инфузии препарата Дарзалекс. Дексаметазон вводят внутривенно до первой инфузии препарата Дарзалекс и пероральный прием может быть рассмотрен до последующих инфузий.

- Антипиретики (пероральный парацетамол в дозе 650 - 1000 мг)
- Антигистамин (дифенгидрамин в дозе 25 - 50 мг или эквивалентный препарат перорально или внутривенно).

##### *Препараты, применяемые после инфузии*

Для снижения отсроченных инфузионных реакций следует вводить пост-инфузионные препараты следующим образом:

##### *Монотерапия:*

Пероральный кортикостероид (метилпреднизолон в дозе 20 мг или эквивалентная доза другого кортикостероида со средней или длительной продолжительностью действия, в соответствии с местными стандартами) следует принимать в течение 2 дней после каждой инфузий (начиная на следующий день после инфузии).

##### *Комбинированная терапия:*

Рекомендовано рассмотреть возможность введения низкодозированного перорального метилпреднизолона ( $\leq 20$  мг) или эквивалента на следующий день после введения препарата Дарзалекс. Однако, если кортикостероид, специфичный для основного режима лечения (например, дексаметазон) применяют на следующий день после инфузии препарата

Дарзалекс, дополнительные препараты, применяемые после инфузии могут не понадобиться.

Кроме того, пациентам с хроническими обструктивными заболеваниями легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость применения после каждой инфузии бронходилататоров короткого и длительного действия, либо ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех инфузий у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые после инфузии, могут быть отменены по усмотрению врача.

#### *Профилактика реактивации вируса опоясывающего герпеса*

Следует рассмотреть вопрос противовирусной профилактики для предотвращения реактивации вируса опоясывающего герпеса

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Исследований препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании популяционного фармакокинетического анализа установлено, что корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции почек.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Исследований препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа установлено, что корректировка дозы не требуется для пациентов с нарушением функции печени.

##### *Пожилые пациенты*

Коррекции дозы не требуется.

##### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей до 18 лет не была установлена. Данные не доступны.

#### **Способ применения**

Препарат Дарзалекс предназначен для внутривенного введения. Препарат вводится в виде внутривенных инфузий, после разведения 0,9 % раствором натрия хлорида.

#### ***Инструкции по приготовлению раствора, обращению с ним и его утилизации***

Препарат предназначен только для однократного применения.

Раствор для инфузий требуется приготовить, соблюдая требования асептики, следующим образом:

- На основании массы тела необходимо вычислить требуемую дозу (мг) и общий объем (мл) препарата Дарзалекс, а также необходимое количество флаконов препарата Дарзалекс.
- Проверить цвет препарата Дарзалекс (он должен быть от бесцветного до желтого). Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.

- Соблюдая требования асептики необходимо извлечь из инфузионного пакета/контейнера объем 0.9% раствора хлорида натрия, который равен требуемому объему препарата Дарзалекс.
- Извлечь необходимое количество препарата Дарзалекс и развести его до нужного объема путем добавления в инфузионный пакет/контейнер с 0.9% раствором хлорида натрия. Инфузионные пакеты/контейнеры должны быть изготовлены из поливинилхлорида (ПВХ), полипропилена (ПП), полиэтилена (ПЭ) или смеси полиолефинов (полиэтилена с полипропиленом). Препарат требуется разводить в асептических условиях. Неиспользованную часть препарата из флакона необходимо утилизировать.
- Аккуратно перевернуть пакет/контейнер для перемешивания раствора. Не встряхивать!
- Перед введением парентеральные препараты необходимо осматривать на предмет содержания инородных частиц и изменения окраски (если это позволяет характер раствора и упаковки). Разведенные растворы могут содержать очень небольшие прозрачные или белые белковые частицы, поскольку препарат Дарзалекс является белковым препаратом. Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.
  - Поскольку препарат Дарзалекс не содержит консерванта, разбавленные растворы необходимо вводить в течение 15 часов (включая время инфузии) при комнатной температуре (15 °C - 25 °C) и комнатном освещении.
- Если раствор не используется немедленно, разбавленный раствор можно хранить перед введением до 24 ч при условиях охлаждения (2 °C - 8 °C) и в защищенном от света месте. Не замораживать.
- Разведенный раствор требуется вводить при помощи внутривенной инфузии с использованием набора для инфузий с регулятором скорости потока и встроенным стерильным апиrogenным полиэфирсульфоновым фильтром (диаметр пор 0.22 или 0.2 микрона) с низким связыванием с белками. Необходимо использовать наборы для инфузий из полиуретана, полибутадиена, поливинилхлорида, полипропилена или полиэтилена.
- Не следует выполнять инфузию препарата Дарзалекс одновременно с другими лекарственными средствами в одну и ту же внутривенную инфузионную систему.
- Не допускается хранение неиспользованной части раствора для инфузий с целью дальнейшего применения. Любой неиспользованный препарат или отходы после его применения необходимо утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

## **Побочные действия**

### *Сводные данные о профиле безопасности*

Наиболее частыми побочными реакциями (>20%) в отдельных рандомизированных контролируемых исследованиях были инфузионные

реакции, усталость, тошнота, диарея, мышечные спазмы, лихорадка, кашель, одышка, нейтропения, тромбоцитопения и инфекции верхних дыхательных путей. Кроме того, при применении в сочетании с бортезомибом отмечались периферические отеки и периферическая сенсорная нейропатия. Серьезными неблагоприятными реакциями были пневмония, инфекция верхних дыхательных путей, грипп, лихорадка, диарея, фибрилляция предсердий.

#### Табличный перечень побочных действий

В таблице 7 приведены побочные реакции, которые возникали у пациентов, получавших препарат Дарзалекс.

Побочные реакции перечисляются в соответствии с классом системы органов и частотой их проявления. Категории по частоте определены следующим образом: очень часто ( $>1/10$ ), часто (от  $>1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто (от  $>1/1000$  до  $<1/100$ ), редко (от  $>1/10\ 000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ). В каждой категории побочные реакции представлены в порядке убывания степени серьезности.

**Таблица 7. Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, получавших препарат Дарзалекс в дозе 16 мг/кг**

Системно-органый класс	Нежелательная реакция	Частота (все степени)	Частота (%)	
			Все степени	Степень 3-4
Инфекции и инвазии	Пневмония <sup>+</sup>	Очень часто	16	10
	Инфекция верхних дыхательных путей <sup>+</sup>		52	5
	Грипп	Часто	5	1*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Очень часто	31	16
	Нейтропения		44	37
	Тромбоцитопения		37	23
	Лимфопения		10	8
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто	20	2*
	Головная боль	Очень часто	13	<1*
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Фибрилляция предсердий	Часто	3	1
Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения	Кашель <sup>+</sup>	Очень часто	31	<1*
	Одышка <sup>+</sup>		22	3
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Очень часто	22	1*
	Диарея		34	4
	Рвота		15	1*

<b>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани</b> <b>Общие нарушения и реакции в месте введения препарата</b>	Мышечный спазм	Очень часто	18	<1*
	Усталость	Очень часто	34	5
	Лихорадка		20	1*
	Периферические отеки		19	1*
<b>Травмы, отравления и осложнения процедур</b>	Инфузионные реакции <sup>a</sup>	Очень часто	48	6*

<sup>+</sup> указывает группу терминов

\* случаи 4 степени отсутствовали

<sup>a</sup> Инфузионные реакции включают термины, определенные исследователями, как термины, связанные с инфузиями, см. ниже

### Инфузионные реакции

В клинических исследованиях (монотерапия и комбинированное лечение, N = 820) частота возникновения инфузионных реакций любой степени составляла 46% при первой инфузии препарата Дарзалекс, 2% при второй инфузии и 3% при последующих инфузиях. У менее 1% пациентов наблюдались инфузионные реакции 3 степени при второй или последующей инфузии.

Среднее время до наступления реакции составляло 1,4 часа (диапазон: от 0,02 до 72.8 часов). Частота прерывания инфузии из-за реакций составила 42%. Средняя продолжительность инфузии для первой, второй и последующих инфузий была 7.0, 4.3 и 3.5 часа, соответственно.

Тяжелые инфузионные реакции (3 степени) включали бронхоспазм, одышку, отек гортани, отек легких, гипоксию и гипертензию. Другими неблагоприятными реакциями, связанные с инфузией (любой степени  $\geq 5\%$ ) были заложенность носа, кашель, озноб, раздражение горла, рвота и тошнота.

### Инфекции

У пациентов, получавших комбинированную терапию с препаратом Дарзалекс, сообщалось об инфекции 3 или 4 степени при применении препарата Дарзалекс и основной терапией (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Пневмония являлась наиболее часто встречающейся тяжелой (3-й или 4-й степени) инфекцией во всех исследованиях. Сообщалось о прекращении лечения у 2% - 5% пациентов. Сообщалось, что инфекции с летальным исходом, составляли от 0.8% до 2% пациентов во всех исследованиях, в основном из-за пневмонии и сепсиса.

### Гемолиз

Существует теоретический риск развития гемолиза. Непрерывный контроль за этим опасным показателем будет проводиться в клинических исследованиях и постмаркетинговых данных о безопасности.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- беременность
- детский возраст (безопасность и эффективность у детей не установлена)

### **Лекарственные взаимодействия**

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

Экскреция с мочой и метаболизм, опосредованный печеночным ферментом, вряд ли являются основными путями выведения интактного даратумумаба. Таким образом, маловероятно, что изменения в ферментах, метаболизирующих лекарственное средство, будут влиять на выведение даратумумаба. В связи с высоким сходством с уникальным эпитопом (антигенной детерминантой) на CD38, не ожидается, что даратумумаб изменит ферменты, принимающие участие в метаболизме лекарственного средства.

Клинические фармакокинетические оценки помалидомида, талидомида и бортезомиба показали отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий между препаратом Дарзалекс и этими комбинированными терапиями.

#### *Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса)*

Даратумумаб связывается с CD38, обнаруженном на эритроцитах и препятствует проведению тестирования на совместимость, в том числе проведению серологического тестирования и получению перекрестной пробы на совместимость. Методы минимизации таких влияний даратумумаба включают в себя обработку эритроцитов дитиотреитолом для разрушения связывания даратумумаба или же другие проверенные методы. Так как система групп крови по Келл также чувствительна к обработке дитиотреитолом, следует обеспечить Келл-отрицательные единицы после исключения или выявления аллогенного антитела с помощью эритроцитов, обработанных дитиотреитолом. В качестве альтернативы, можно также рассматривать фенотипирование или генотипирование.

*Влияние на электрофорез сывороточных белков и метод иммунофиксации*  
Даратумумаб может быть определен методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации, используемых для определения моноклонального иммуноглобулина (М-протеин), что может привести к ложным положительным результатам анализов на электрофорез сывороточных белков и метода иммунофиксации у пациентов с

миеломным протеином типа IgGκ влияющих на первоначальную оценку полного ответа

по критериям Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG). У пациентов с непрерывным очень хорошим частичным ответом, необходимо рассмотреть другие методы для оценки глубины ответа.

## **Особые указания**

### ***Инфузионные реакции***

Инфузионные реакции наблюдались примерно у половины пациентов, получавших препарат Дарзалекс. Необходимо наблюдение за такими пациентами на всем протяжении инфузии и в постинфузионный период.

Большинство инфузионных реакций наблюдались при первой инфузии. У 4% пациентов инфузионные реакции наблюдались при проведении более одной инфузии. Сообщалось о тяжелых инфузионных реакциях, включающих бронхоспазмы, гипертензию, одышку, отек гортани, отек легких и гипоксию. Клинические проявления преимущественно включали заложенность носа, озноб, кашель, першение в горле, рвоту и тошноту. Менее распространенными симптомами были свистящее дыхание, аллергический

ринит, лихорадка, дискомфорт в грудной клетке, зуд и гипотония.

Для снижения риска инфузионных реакций перед применением препарата Дарзалекс следует провести премедикацию антигистаминными препаратами, жаропонижающими средствами и кортикостероидами. В случае возникновения инфузионных реакций любой степени тяжести необходимо приостановить инфузию препарата Дарзалекс. При необходимости, назначается соответствующая поддерживающая/симптоматическая терапия.

Скорость инфузии следует уменьшить при повторном введении инфузии.

Для профилактики отсроченных инфузионных реакций всем пациентам после каждой инфузии необходимо принимать пероральные кортикостероиды. Кроме того, пациентам с обструктивными заболеваниями легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, бронходилататоров короткого и длительного действия).

В случае развития угрожающих жизни инфузионных реакций необходимо окончательно отменить препарат Дарзалекс.

### ***Нейтропения / Тромбоцитопения***

Дарзалекс может усилить нейтропению и тромбоцитопению, вызванную основной терапией. Необходим регулярный контроль количества клеток крови во время лечения в соответствии с информацией о препарате от производителя в отношении основной терапии. Мониторинг пациентов с нейтропенией для выявления признаков инфекции. Задержка в введении следующей дозы препарата Дарзалекса может потребоваться для

восстановления количества клеток крови. Не рекомендуется снижать дозу препарата Дарзалекс. Следует рассмотреть поддерживающую терапию с переливаниями или факторами роста.

#### Влияние на результаты непрямого антиглобулинового теста (непрямая проба Кумбса)

Даратумумаб связывается с CD38, обнаруженном в низких значениях в красных кровяных тельцах (эритроцитах), что может привести к положительному результату непрямой пробы Кумбса. Опосредованный даратумумабом положительный результат непрямой пробы Кумбса может сохраняться в течение 6 месяцев после проведения последней инфузии препарата Дарзалекс. Следует признать, что даратумумаб, связанный с эритроцитами, может замаскировать обнаружение антител к незначительным антигенам в сыворотке пациента. Это не влияет на определение группы крови и резус-фактора крови пациента.

Перед терапией препаратом Дарзалекс необходимо определить тип и провести скрининг пациентов. Следует определить фенотип до начала лечения препаратом Дарзалекс, применяя местную практику. На генотипирование эритроцитов даратумумаб не влияет, поэтому оно может выполняться в любое время.

В случае запланированного переливания крови, центры переливания крови должны быть проинформированы об этом влиянии на результаты непрямого антиглобулинового теста. При необходимости экстренного переливания крови, могут быть введены эритроциты совместимые по системам АВО и Rh, без проверки крови на перекрестную совместимость в соответствии с местной практикой, используемой станциями переливания крови.

#### Влияние на результаты определения полного ответа

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgGκ, которое может быть определено методом электрофореза сывороточных белков или методом иммунофиксации. Оба метода используются также и для определения эндогенного M-протеина. Данное взаимодействие может влиять на результаты определения полного ответа и результаты определения прогрессии заболевания у пациентов с миеломным протеином типа IgGκ.

#### Вспомогательные вещества

Каждый 5 мл и 20 мл флакона препарата Дарзалекс содержит 0.4 ммоль и 1.6 ммоль (9.3 мг и 37.3 мг) натрия, соответственно. Это следует учитывать для пациентов, находящихся на контролируемой натриевой диете.

#### Беременность и период лактации

##### Женщины детородного возраста/Контрацепция

Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 3 месяцев после лечения препаратом Дарзалекс.

#### 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 за исключением случаев, когда польза для женщины превышает потенциальный риск для плода. Если пациентка забеременеет во время получения данного препарата, ее следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

#### *Период лактации*

В настоящее время неизвестно, происходит ли экскреция препарата Дарзалекс в грудное молоко человека или животных.

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.

Действие даратумумаба на новорожденных/грудных детей неизвестно. 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 препарата Дарзалекс на фертильность мужчин и женщин.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат Дарзалекс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и управлению механизмами.

Однако у некоторых пациентов на фоне терапии препаратом Дарзалекс наблюдалась усталость и это следует учитывать при оценке способности пациента управлять автотранспортом или другими механизмами.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Случаев передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг внутривенно.

### *Лечение*

В настоящее время отсутствует известный специфичный антитокс 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.

### **Форма выпуска и упаковка**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл; по 5 мл или 20 мл концентрата в стеклянном флаконе типа I, закрытый резиновой пробкой, обжатый алюминиевым колпачком и защищенный пластиковой крышкой. По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке, в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать! Не встряхивать! После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте не более 24 ч.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель/Упаковщик**

Силаг АГ, Швейцария

### **Держатель регистрационного удостоверения**

ООО “Джонсон & Джонсон”, Россия

*Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

филиал ООО “Джонсон & Джонсон” в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: [DrugSafetyKZ@its.jnj.com](mailto:DrugSafetyKZ@its.jnj.com)