

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

Дарзалекс, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

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.

В 1 мл концентрата содержится 20 мг даратумумаба.

2.2. Качественный и количественный состав:

Действующее вещество: даратумумаб.

Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл содержит 100 мг даратумумаба.

Каждый флакон с концентратом объемом 20 мл содержит 400 мг даратумумаба.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

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 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 бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном или в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов

с впервые диагностированной множественной миеломой, не 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 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 карфилзомибом и дексаметазоном показан для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших от одной до трех линий предшествующей терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Необходимо введение сопутствующих препаратов до и после инфузии для уменьшения риска развития инфузионных реакций (см. подразделы «Рекомендуемые сопутствующие препараты» и «Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями»).

Режим дозирования

Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения):

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в таблице 1.

Таблица 1. Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, талидомидом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)

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 совместно с препаратом Дарзалекс, может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

Схема применения препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения) у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток:

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенных инфузий по графику, изложенному в таблице 2.

Таблица 2. Режим дозирования препарата Дарзалекс в комбинации с бортезомибом, мелфаланом и преднизолоном (6-недельные циклы лечения)

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).

Схема применения в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном или в составе комбинированной терапии с карфилзомибом и дексаметазоном у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой или в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (4-недельные циклы лечения):

Рекомендуемая доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии по следующей схеме, изложенной в таблице 3.

Таблица 3. Режим дозирования препарата Дарзалекс в качестве монотерапии, в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном или карфилзомибом и дексаметазоном (4-недельные циклы лечения)

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), 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). Пациенты принимают дексаметазон в дозе 20 мг в качестве премедикации в дни инфузий препарата Дарзалекс, а также на следующий день после инфузии. Пациенты, которым необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона, принимают 20 мг только в качестве премедикации. Коррекция дозы леналидомида и дексаметазона проводится в соответствии с инструкциями по медицинскому применению данных лекарственных препаратов/общими характеристиками лекарственных препаратов.

Карфилзомиб применяется в виде внутривенной инфузии 2 раза в неделю в Дни 1, 2, 8, 9, 15 и 16 повторяющихся 28-дневных (4-недельных) циклов терапии (доза карфилзомиба составляет 20 мг/м² в Дни 1 и 2 Цикла 1 и 56 мг/м², начиная со Дня 8 Цикла 1, и далее) или в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю в дозе 20 мг/м² в День 1 Цикла 1 и с увеличением дозы до 70 мг/м² в Дни 8 и 15 Цикла 1, а также в Дни 1, 8 и 15 последующих циклов.

Схема применения в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения):

Рекомендованная доза препарата Дарзалекс составляет 16 мг/кг массы тела в виде внутривенной инфузии в соответствии с режимом дозирования, представленным далее в таблице 4:

Таблица 4. Режим дозирования препарата Дарзалекс в составе комбинированной терапии с бортезомибом и дексаметазоном (3-недельные циклы лечения)

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. Дексаметазон принимается

внутри в дозе 20 мг в дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 на протяжении 8-ми циклов терапии бортезомибом (80 мг в неделю в течение 2-х недель каждого 3-недельного цикла) или в уменьшенной дозе 20 мг в неделю у пациентов старше 75 лет, с индексом массы тела менее 18,5, с плохо контролируемым сахарным диабетом или с непереносимостью стероидной терапии в анамнезе. В дни инфузий препарата Дарзалекс пациенты принимают дексаметазон в дозе 20 мг в качестве премедикации. Пациенты, которым необходимо принимать уменьшенную дозу дексаметазона, принимают 20 мг только один раз в неделю перед инфузией препарата Дарзалекс. Бортезомиб и дексаметазон принимают в течение 8-ми 3-недельных циклов, в то время как препарат Дарзалекс применяется до прогрессирования заболевания. Однако прием дексаметазона в дозе 20 мг должен быть продолжен в качестве премедикации. Коррекция дозы бортезомиба и дексаметазона проводится в соответствии с инструкциями по медицинскому применению/общими характеристиками лекарственных препаратов.

Скорость инфузии

После разведения препарата Дарзалекс необходимо выполнить инфузию с надлежащей первоначальной скоростью (см. таблицу 5). Постепенное увеличение скорости инфузии следует рассматривать только при отсутствии инфузионных реакций.

Первая инфузия препарата в дозе 16 мг/кг на Неделе 1 может быть разделена на две инфузии, осуществляемые в течение двух последовательных дней. Например, две инфузии, каждая в дозе 8 мг/кг в День 1 и День 2 (см. таблицу 5).

У пациентов, получающих терапию препаратом Дарзалекс в комбинации с карфилзомибом и дексаметазоном, доза даратумумаба 16 мг/кг на Неделе 1 должна быть разделена на 2 дня для минимизации риска перегрузки объемом (см. вариант 2 в таблице 5).

Таблица 5. Скорость инфузии препарата Дарзалекс (в дозе 16 мг/кг)

	Объем разведения	Начальная скорость (первый час)	Увеличение скорости^a	Максимальная скорость
Инфузия на Неделе 1				
<i>Вариант 1 (одна инфузия)</i>				
Неделя 1 День 1 (16 мг/кг)	1000 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч
<i>Вариант 2 (две инфузии)</i>				
Неделя 1 День 1 (8 мг/кг)	500 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч

Неделя 1 День 2 (8 мг/кг)	500 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч
Инфузия на Неделе 2 (16 мг/кг)^b	500 мл	50 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч
Последующие инфузии (Неделя 3 и далее, 16 мг/кг)^c	500 мл	100 мл/ч	50 мл/ч каждый час	200 мл/ч
<p>^a Поэтапное увеличение скорости инфузии следует рассматривать только при отсутствии инфузионных реакций.</p> <p>^b Объем разведения 500 мл для введения в дозе 16 мг/кг должен использоваться только при отсутствии инфузионных реакций на предыдущей Неделе. В противном случае необходимо использовать объем разведения 1000 мл.</p> <p>^c Модифицированная начальная скорость (100 мл/ч) для последующих инфузий (Неделя 3 и далее) применяется только при отсутствии инфузионных реакций во время предыдущей инфузии. В противном случае следует использовать указанные в таблице инструкции по скорости инфузии на Неделе 2.</p>				

Тактика ведения пациентов с инфузионными реакциями

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций 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 разрешения 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 в соответствии с клинической ситуацией до достижения максимальной скорости 200 мл/ч (таблица 5).
- Степень 3 (тяжелые реакции): после разрешения 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 5). В случае рецидива симптомов степени 3 необходимо повторить описанную выше процедуру. В случае возникновения инфузионной реакции степени 3 и выше в третий раз, необходимо окончательно отменить препарат Дарзалекс.

- Степень 4 (угрожающие жизни реакции): необходимо окончательно отменить препарат Дарзалекс.

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 инфузиями.

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.

Рекомендуемые сопутствующие препараты

Препараты, применяемые до инфузии

Для снижения риска возникновения инфузионных реакций всем пациентам рекомендовано введение следующих препаратов за 1-3 часа до каждой инфузии препарата Дарзалекс:

- Кортикостероиды (с длительной или средней продолжительностью действия)

- **Монотерапия:**

Метилпреднизолон в дозе 100 мг (или его эквивалент), внутривенно. После 2-й инфузии доза кортикостероида может быть снижена (пероральная или внутривенная форма метилпреднизолона 60 мг).

- **Комбинированная терапия:**

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

Дексаметазон вводится внутривенно перед первой инфузией препарата Дарзалекс, перед последующими инфузиями может быть рассмотрено пероральное применение. Дополнительные специфичные для фонового режима кортикостероиды (например, преднизолон) не следует применять в дни инфузии препарата Дарзалекс, когда пациенты

получают в качестве премедикации дексаметазон.

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

Препараты, применяемые после инфузии

Введение препаратов для снижения риска развития отсроченных инфузионных реакций осуществляется после инфузии 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 каждой инфузии препарата Дарзалекс (начиная со следующего дня после дня инфузии).

- **Комбинированная терапия:**

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

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

Кроме того, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе следует рассмотреть необходимость применения после каждой инфузии бронходилататоров короткого и длительного действия, а также ингаляционных кортикостероидов. Если после первых четырех инфузий у пациента не отмечается никаких значимых инфузионных реакций, то препараты, применяемые ингаляционным путем после инфузии, 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.

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.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На основании данных популяционного анализа фармакокинетики не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дарзалекс у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Дарзалекс предназначен для внутривенного введения.

Препарат Дарзалекс вводится в виде внутривенной инфузии после разведения 0,9% раствором натрия хлорида.

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

Инфузионные реакции

Препарат Дарзалекс может вызвать серьезные инфузионные реакции, включая анафилактические реакции. Инфузионные реакции могут быть жизнеугрожающими, отмечались летальные исходы.

Необходимо наблюдение за пациентами во время инфузии и после инфузии.

В ходе клинических исследований было сообщено о развитии инфузионных реакций примерно у половины пациентов, которым вводился препарат Дарзалекс.

В большинстве случаев инфузионные реакции развивались при первой инфузии и были 1-2 степени. У 4% пациентов инфузионные реакции наблюдались в ходе более чем одной инфузии. Развивались также серьезные реакции, включая бронхоспазм, гипоксию, одышку, гипертензию, отек гортани и отек легких. Клинические проявления могут быть представлены респираторными симптомами, например заложенностью носа, кашлем, першением в горле, а также ознобом, рвотой и тошнотой. Менее частые симптомы были представлены свистящим дыханием, аллергическим ринитом, повышением температуры тела, дискомфортом в грудной клетке, зудом и артериальной гипотензией. В клинических

исследованиях о фатальных инфузионных реакциях не сообщалось.

Для снижения риска инфузионных реакций при лечении препаратом Дарзалекс пациентам необходимо назначить премедикацию с использованием антигистаминных препаратов, жаропонижающих препаратов и кортикостероидов. При развитии инфузионных реакций любой степени тяжести введение препарата Дарзалекс необходимо приостановить и при необходимости начать соответствующее медикаментозное и поддерживающее лечение. У пациентов, у которых развились инфузионные реакции степени 1, 2 или 3, следует снизить скорость введения при возобновлении инфузии. 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 инфузию препарата Дарзалекс. Кроме того, пациентам с хронической обструктивной болезнью легких в анамнезе для терапии легочных осложнений в случае их развития следует дополнительно решить вопрос о применении дополнительных препаратов после инфузии (например, ингаляционных кортикостероидов, короткодействующих и длительнодействующих бронходилататоров).

Нейтропения/Тромбоцитопения

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

Периодически во время терапии следует проводить анализ общего числа клеток крови в соответствии с инструкциями по медицинскому применению/общими характеристиками лекарственных препаратов для базовой терапии. Пациенты с нейтропенией должны наблюдаться на предмет клинических проявлений инфекций. Для восстановления числа клеток крови может потребоваться отсрочка введения следующей дозы препарата Дарзалекс. 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 заключительной инфузии 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 АВ0 и Rh.

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

Методы снижения влияния даратумумаба включают обработку эритроцитов дитиотреитолом (ДТТ) для нарушения связывания с даратумумабом или использование других валидированных методов. В связи с тем, что система антигенов Келл также чувствительна к воздействию ДТТ, необходимо использовать Келл-отрицательные единицы после исключения или выявления наличия аллоантител с использованием эритроцитов, обработанных ДТТ. В качестве альтернативных мер возможно проведение фенотипирования или генотипирования (см. раздел 4.5).

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 АВ0/RhD-совместимых эритроцитов без перекрестного тестирования в соответствии с местными правилами станции переливания крови.

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.

Вспомогательные вещества

Каждый флакон с концентратом объемом 5 мл или 20 мл содержит 0,4 ммоль или 1,6 ммоль (9,3 мг или 37,3 мг) натрия соответственно. Данная информация должна учитываться пациентами, находящимися на диете с контролем содержания натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

На основании клинической фармакокинетической оценки даратумумаба в комбинации с леналидомидом, талидомидом, бортезомибом, карфилзомибом 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, 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 заключительной инфузии 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 АВ0 и Rh.

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

Необходимо рассмотреть возможность проведения фенотипирования до начала терапии даратумумабом в соответствии с локальной практикой. Даратумумаб не влияет на генотипирование эритроцитов, и оно может быть проведено в любое время.

В случае запланированной гемотрансфузии следует сообщить в отделение переливания крови об этом влиянии на результаты непрямого антиглобулинового теста. При необходимости проведения экстренной гемотрансфузии возможно введение АВ0/RhD-совместимых эритроцитов без перекрестного тестирования в соответствии с местными правилами станции переливания крови.

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 препарата даратумумаб 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

В данном разделе представлена информация о нежелательных реакциях. Нежелательные реакции – это нежелательные явления, которые по результатам комплексной оценки имеющихся сведений были с достаточными основаниями расценены как связанные с применением даратумумаба. В отдельных случаях взаимосвязь явления с применением даратумумаба достоверно установить не удалось. Кроме того, поскольку условия проведения клинических исследований в значительной степени варьируют, частоты нежелательных реакций в клинических исследованиях какого-либо препарата невозможно непосредственно сравнивать с частотами в клинических исследованиях другого препарата, кроме того, данные значения могут не отражать частоту, наблюдаемую в условиях клинической практики.

Резюме профиля безопасности

Описанные ниже данные по безопасности отражают опыт применения препарата Дарзалекс (16 мг/кг) у 2066-ти пациентов с множественной миеломой, включая 1910 пациентов, получавших комбинированную терапию с препаратом Дарзалекс, и 156 пациентов, получавших препарат Дарзалекс в качестве монотерапии.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (>20%) были инфузионные реакции, утомляемость, тошнота, диарея, запор, повышение температуры, одышка, кашель, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, периферические отеки, астения, периферическая сенсорная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей. Серьезные нежелательные реакции были представлены сепсисом, пневмонией, бронхитом, инфекциями верхних дыхательных путей, отеком легких, гриппом, повышением температуры, дегидратацией, диареей и фибрилляцией предсердий.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 6 обобщены все нежелательные реакции, возникшие у пациентов, которым вводился препарат Дарзалекс.

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). В рамках каждой частотной группы, где уместно, нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции у пациентов с множественной миеломой, получавших препарат Дарзалекс в дозе 16 мг/кг

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота	Встречаемость (%)	
			Любой степени	Степени 3-4
Инфекции и инвазии	Пневмония ⁺	Очень часто	16	10
	Бронхит ⁺		17	2
	Инфекции верхних дыхательных путей ⁺		41	3
	Инфекции мочевыводящих путей	Часто	8	1
	Грипп		5	1*
	Сепсис ⁺		4	4
	Цитомегаловирусная инфекция ⁺		1	< 1*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нейтропения ⁺	Очень часто	44	39
	Тромбоцитопения ⁺		31	19
	Анемия ⁺		27	12
	Лимфопения ⁺		14	11
	Лейкопения ⁺		12	6
Нарушения со стороны иммунной системы	Гипогаммаглобулинемия ⁺	Часто	3	<1*
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита	Очень часто	12	1
	Гипергликемия	Часто	7	3
	Гипокальцемиа		6	1
	Дегидратация		3	1*
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая сенсорная нейропатия	Очень часто	32	3
	Парестезия		11	<1
	Головная боль		12	<1*
	Обморок	Часто	2	2*
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	Часто	4	1
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипертензия ⁺	Очень часто	10	5
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель ⁺	Очень часто	25	<1*
	Одышка ⁺		21	3
	Отек легких ⁺	Часто	1	<1
Желудочно-кишечные	Диарея	Очень часто	32	4

нарушения	Тошнота		26	2*
	Рвота		16	1*
	Запор		33	1
	Панкреатит ⁺	Часто	1	1
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Очень часто	18	2
	Мышечные спазмы		14	<1*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость	Очень часто	26	4
	Повышение температуры		23	2
	Периферические отеки ⁺		26	1
	Астения		21	2
	Озноб	Часто	9	<1*
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионные реакции [#]	Очень часто	40	4
⁺ Обозначает группировку терминов [*] Без степени 4 [#] Инфузионные реакции включают термины, определенные исследователями как связанные с инфузией, см. далее				

Описание отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в ходе клинических исследований комбинированной терапии с карфилзомибом (2 раза в неделю в дозе 20/56 мг/м²) и дексаметазоном

Наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями являлись инфузионные реакции, диарея, усталость, инфекции верхних дыхательных путей и пневмония. Серьезными нежелательными реакциями с частотой возникновения в группе пациентов, получавших терапию комбинацией даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон, на 2 % больше, чем в группе пациентов, получавших терапию комбинацией карфилзомиб-дексаметазон, являлись: пневмония, сепсис, грипп, лихорадка, бронхит и диарея.

Частота нежелательных реакций, расцененных как инфузионные реакции и возникавших в день любой инфузии даратумумаба или на следующий день после проведения инфузии, составила 18 %, а возникавших в день первой инфузии даратумумаба или на следующий день после первой инфузии – 12 % в группе пациентов, получавших терапию комбинацией даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон.

Нежелательными реакциями, отмеченными в ходе исследования 20160275* являются диарея, тошнота, усталость, инфекции верхних дыхательных путей^a, пневмония^b, бронхит^c, боль в спине и бессонница.

^a – острый синусит, ларингит, назофарингит, орофарингеальный кандидоз, фарингит,

респираторная синцитиальная вирусная инфекция, инфекция дыхательных путей, вирусная инфекция дыхательных путей, ринит, риновирусная инфекция, синусит, тонзиллит, трахеит, инфекция верхних дыхательных путей, бактериальная инфекция верхних дыхательных путей, вирусная инфекция верхних дыхательных путей.

^b – атипичная пневмония, легочная инфекция, пневмоцистная пневмония, пневмония, бактериальная пневмония, цитомегаловирусная пневмония, микоплазменная пневмония, синцитиальная вирусная пневмония, вирусная пневмония.

^c – бронхиолит, бронхит, вирусный бронхит, трахеобронхит.

* – примечание: перечислены нежелательные реакции, возникавшие у не менее, чем 10 % пациентов и с частотой как минимум на 5 % выше в группе пациентов, получавших терапию комбинацией даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон. Отклонения в лабораторных показателях, связанные с гематологической токсичностью, исключены и указаны отдельно в списке ниже.

Лабораторные показатели, ухудшавшиеся в ходе терапии по сравнению с исходными значениями, приведены ниже.

Отклонениями в гематологических лабораторных показателях, связанными с терапией, в исследовании 20160275 являлись: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, лимфопения.

Инфузионные реакции

В ходе клинических исследований (монотерапии и комбинированной терапии, n=2066) частота инфузионных реакций любой степени составила 37 % при первой инфузии (16 мг/кг, Неделя 1) препарата Дарзалекс, 2% при инфузии на Неделе 2 и 6 % при всех последующих инфузиях. Развитие инфузионных реакций степени 3/4 при второй и последующих инфузиях было отмечено менее чем у 1% пациентов.

Среднее время до начала реакции составило 1,5 часа (диапазон от 0 до 72,8 часа). Частота изменения скорости инфузии в связи с развитием реакции составила 36 %. Средняя длительность инфузий в дозе 16 мг/кг для 1-й, 2-й и последующих инфузий составила около 7-ми, 4-х и 3-х часов соответственно.

Тяжелые инфузионные реакции включали бронхоспазм, одышку, отек гортани, отек легких, гипоксию и артериальную гипертензию. Другие нежелательные инфузионные реакции включали заложенность носа, кашель, озноб, першение в горле, рвоту и тошноту.

В клинических исследованиях при приостановлении терапии препаратом Дарзалекс на время проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток в среднем на 3,75 месяца (диапазон от 2,4 до 6,9 месяца) и последующем ее возобновлении частота инфузионных реакций составила 11 % во время первой инфузии. При возобновлении терапии использовалась та же скорость инфузии и объем разведения, что и во время последней инфузии до приостановления терапии. Инфузионные реакции, возникавшие при

возобновлении терапии после проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, являлись аналогичными по симптомам и степени тяжести (степень 3/4: < 1 %) таковым, возникавшим в других клинических исследованиях на Неделе 2 и последующих инфузиях. В клиническом исследовании у пациентов, получавших комбинированную терапию (n=97), первое введение даратумумаба в дозе 16 мг/кг на Неделе 1 было разделено на 2 инфузии в День 1 и День 2 в дозе 8 мг/кг. Частота инфузионных реакций любой степени составила 42 %, при этом у 36 % пациентов такие реакции возникали в День 1, у 4 % пациентов – в День 2 и у 8 % пациентов – в последующие инфузии. Среднее время до развития реакции составило 1,8 часа (диапазон от 0,1 до 5,4 часа). Частота изменения скорости инфузии в связи с развитием реакции составила 30 %. Средняя длительность инфузий составила 4,2 часа для Дня 1, 4,2 часа для Дня 2 и 3,4 часа для последующих инфузий.

Инфекции

Среди пациентов, которым препарат Дарзалекс вводился в составе комбинированной терапии, инфекции 3 и 4 степени были отмечены:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой: даратумумаб-бортезомиб-дексаметазон (DVd): 21%, бортезомиб-дексаметазон (Vd): 19%, даратумумаб-леналидомид-дексаметазон (DRd): 28%, леналидомид-дексаметазон (Rd): 23%, даратумумаб-помалидомид-дексаметазон (DPd): 28%; даратумумаб-карфилзомиб-дексаметазон (DKd)^a: 36%, карфилзомиб-дексаметазон (Kd)^a: 27%; DKd^b: 21%,

- в исследованиях у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой: даратумумаб-бортезомиб-мелфалан-преднизон (D-VMP): 23 %, бортезомиб-мелфалан-преднизон (VMP): 15%; DRd: 32 %, Rd: 23 %, даратумумаб-бортезомиб-талидомид-дексаметазон (DVTd): 22%, бортезомиб-талидомид-дексаметазон (VTd): 20 %.

Тяжелой инфекцией (3 и 4 степени), о которой чаще всего сообщалось в ходе исследований, была пневмония. В контролируемых исследованиях прекращение лечения вследствие инфекций было отмечено у 1-4 % пациентов. Летальные инфекции включали преимущественно пневмонию и сепсис.

Среди пациентов, которым препарат Дарзалекс вводился в составе комбинированной терапии, летальные инфекции 5 степени были отмечены:

- в исследованиях у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%; DKd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%,

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

^a при применении карфилзомиба 20/56 мг/м² 2 раза в неделю;

^b при применении карфилзомиба 20/70 мг/м² 1 раз в неделю.

Особые группы пациентов

Из 2459 пациентов, получавших Дарзалекс в рекомендуемой дозе, 38% были в возрасте от 65 до 75 лет и 15% были в возрасте 75 лет и старше. Никаких общих различий в эффективности в зависимости от возраста не наблюдалось. Частота серьезных нежелательных реакций была выше у пожилых, чем у более молодых пациентов. Среди пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой (n=1213) наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, которые чаще встречались у пожилых (≥ 65 лет), были пневмония и сепсис. Среди пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой, не являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток (n=710), наиболее частой серьезной нежелательной реакцией, которая чаще встречалась у пожилых (≥ 75 лет), была пневмония.

Опыт пострегистрационного применения

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 $\geq 1/100$ и $< 1/10$
- Нечасто $\geq 1/1000$ и $< 1/100$
- Редко $\geq 1/10000$ и $< 1/1000$
- Очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения

Частота неизвестна частота не может быть оценена на основании доступных данных

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, выявленные при применении даратумумаба

Системно-органный класс Нежелательные реакции	Частотная категория на основании частоты спонтанных сообщений	Частотная категория на основании частоты в ходе клинических исследований
Нарушения со стороны иммунной системы		
Анафилактическая реакция	Редко	Частота неизвестна

Инфекции и инвазии		
Реактивация вируса гепатита В	Редко	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) 78-98-28

Эл.почта: pdlc@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

Случаев передозировки в клинических исследованиях не зарегистрировано. В исследованиях пациентам вводили дозы до 24 мг/кг, при этом максимальная переносимая доза не была достигнута.

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

Механизм действия

Даратумумаб – это человеческое моноклональное антитело IgG1κ, 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 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 NK-клеток и T-клеток

Известно, что NK-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 NK-клеток (CD16+CD56+) и активированных NK-клеток (CD16+CD56^{dim}) в периферической крови и костном мозге. Тем не менее не было выявлено взаимосвязи между исходным содержанием NK-клеток и клиническим ответом.

Иммуногенность

Выявление образования антител к препарату даратумумабу проводилось среди пациентов, получавших монотерапию даратумумабом (n=199), и пациентов, получавших комбинированную терапию (n=1384), на нескольких временных точках во время лечения и до 8 недель с момента окончания лечения. С момента начала терапии препаратом Дарзалекс у пациентов на монотерапии антител к даратумумабу выявлено не было, в группе комбинированной терапии антитела к даратумумабу были обнаружены у 2 из 1384 пациентов; у одного пациента из группы комбинированного лечения было выявлено транзиторное образование нейтрализующих антител к даратумумабу.

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, сопутствующая терапия 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

Фармакокинетику даратумумаба после внутривенного введения изучали у пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой на монотерапии даратумумабом 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 анализ фармакокинетики включал 223 пациента, получавших препарат Дарзалекс в двух

клинических исследованиях при монотерапии (150 пациентов получали препарат в дозе 16 мг/кг).

В группах, получавших 1-24 мг/кг, максимальная концентрация в сыворотке (C_{max}) после первой дозы повышалась приблизительно пропорционально дозе, объем распределения соответствовал первоначальному распределению в плазме. Увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) происходило 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.

Конечный период полувыведения повышается с увеличением дозы и при многократном введении препарата. Среднее значение (стандартное отклонение) расчетного конечного периода полувыведения даратумумаба после первой инфузии в дозе 16 мг/кг было равно 9 (4,3) дням. На основании популяционного анализа фармакокинетики среднее значение (стандартное отклонение) периода полувыведения для неспецифичной линейной элиминации было равно примерно 18 (9) дням; данный конечный 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 для монотерапии 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 сыворотке перед введением очередной дозы препарата (минимальное значение) в конце периода еженедельных инфузий было равно 573 (331,5) мкг/мл.

На основании популяционного анализа фармакокинетики равновесное состояние даратумумаба при монотерапии достигается примерно через 5 месяцев на фоне перехода к инфузиям каждые 4 недели (к 21-й 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.

Четыре дополнительных популяционных анализа фармакокинетики были проведены у пациентов с множественной миеломой, получавших терапию даратумумабом в составе

различных вариантов комбинированной терапии (n=1765). Профиль «концентрация-время» даратумумаба был схожим при монотерапии и комбинированной терапии. Среднее значение конечного периода полувыведения, связанного с линейным клиренсом, в группе комбинированной терапии составляло 15-24 дня.

На основании популяционного анализа фармакокинетики 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.

Моделирование фармакокинетики даратумумаба произведено для всех рекомендуемых режимов дозирования с использованием индивидуальных фармакокинетических параметров пациентов с множественной миеломой (n=1309). Результаты моделирования подтвердили, что при первом введении препарата в виде одной или двух инфузий фармакокинетические параметры являются схожими, за исключением таковых в первый день терапии.

Особые группы пациентов

Возраст и пол

На основании популяционного анализа фармакокинетики у пациентов, которым проводится монотерапия или различные варианты комбинированной терапии, возраст (диапазон: 31-93 года) не обладает клинически значимым эффектом на фармакокинетику даратумумаба; концентрация даратумумаба была схожей у более молодых (в возрасте < 65 лет, n=706) и пожилых (в возрасте ≥ 65 лет – <75 лет, n=913; и ≥ 75 лет, n=369).

В популяционных анализах фармакокинетики не было выявлено клинически значимого влияния пола на концентрацию даратумумаба.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследований препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Был выполнен популяционный анализ фармакокинетики на основании имеющихся данных по функциональному состоянию почек у пациентов, получавших монотерапию даратумумабом или различные варианты комбинированной терапии, включая 592 пациента с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин), 757 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина <90 и ≥ 60 мл/мин), 604 – с нарушением функции почек средней степени (клиренс креатинина <60 и ≥ 30 мл/мин) и 34 – с нарушением функции почек тяжелой степени или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин). Между пациентами с нарушением функции почек и с нормальной функцией клинически значимых различий

концентрации даратумумаба не выявлено.

Пациенты с нарушением функции печени

Исследований препарата Дарзалекс у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

Популяционный анализ фармакокинетики был проведен у пациентов, получавших даратумумаб в монотерапии или в составе различных вариантов комбинированной терапии, и включал 1742 пациента с нормальной функцией печени (уровень общего билирубина и аспартатаминотрансферазы (АСТ) менее верхней границы нормы), 224 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (уровень общего билирубина от 1 до 1,5 верхних границ нормы или уровень АСТ выше верхней границы) и 10 пациентов с нарушением функции печени средней степени (общий билирубин >1,5–3,0 верхних границ нормы; n=9) или с нарушением функции печени тяжелой степени (общий билирубин >3,0 верхних границ нормы; n=1). Не было выявлено клинически значимых различий в экспозиции даратумумаба у пациентов с нарушением функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Раса

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов, получающих даратумумаб в монотерапии или в составе различных вариантов комбинированной терапии, экспозиция даратумумаба была одинаковой у участников европеоидной расы (n=1662) и прочих рас (n=326).

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 развития не проводилось.

Фертильность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная

Натрия ацетата тригидрат

Натрия хлорид

Маннитол

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

24 месяца.

Приготовленный раствор

После приготовления раствор можно хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте не более 24 ч.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Условия хранения после приготовления раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5,0 или 20,0 мл концентрата во флаконе из стекла I типа, укупоренном пробкой из бромбутилового 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 приготовлению раствора, обращению с ним и его утилизации

Раствор для инфузий требуется подготовить, 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 коричневатого

или коричневатого-желтоватого или желтоватого). 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. Встряхивание или замораживание запрещено.

- 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 даратумумаб является белковым препаратом. Не допускается использование раствора с изменением окрашивания, сильным помутнением или появлением инородных частиц.

- В связи с тем, что препарат Дарзалекс не содержит консервантов, разведенный раствор должен быть введен в течение 15 часов (включая время инфузии) при комнатной температуре 15–25°C и комнатном освещении.

- Если разведенный раствор не используется сразу, то он может храниться до введения на протяжении 24 часов при температуре от 2 до 8°C 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 0,22-0,2 мкм) 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 магистраль.

- Не следует хранить неиспользованный инфузионный раствор с целью повторного использования. 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

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

Казахстан, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 23 «А»

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.03.2024 № 4943
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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