

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 5 ml inneholder 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Hvert hetteglass med 20 ml inneholder 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigen, som produseres i en mammalsk cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 5 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning inneholder 273,3 mg sorbitol (E420).

Hvert 20 ml hetteglass med infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 093 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er fargeløs til gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DARZALEX er indisert:

- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

DARZALEX skal administreres av helsepersonell, i et miljø med tilgjengelige ressurser for resuscitering.

Det skal gis pre- og post-infusjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) med daratumumab. Se nedenfor "Anbefalte samtidige legemidler", "Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner" og pkt. 4.4.

Dosering

Doseringsplan i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) og ved monoterapi

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (Rd) (doseringsregime med 4-ukers syklus) og ved monoterapi

Uke	Plan
Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
Uke 9 til 24 ^a	hver andre uke (totalt 8 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år).

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (6-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison ([VMP], doseringsregime med 6-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 6	hver uke (totalt 6 doser)
Uke 7 til 54 ^a	hver tredje uke (totalt 16 doser)
Fra og med uke 55 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

Bortezomib gis to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen, etterfulgt av **én gang** i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser. For informasjon om VMP-dose og doseringsplan når det gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 3.

Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason ([VTd], doseringsregime med 4-ukers syklus)

Behandlingsfase	Uke	Plan
Induksjon	Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
	Uke 9 til 16 ^a	hver andre uke (totalt 4 doser)
Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uke 1 til 8 ^b	hver andre uke (totalt 4 doser)

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i syklus 1 og 2, og 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) i syklus 3-4. Deksametason 20 mg skal gis på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib og deksametason (3-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er DARZALEX 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon i henhold til følgende doseringsplan i tabell 4.

Tabell 4: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib og deksametason (Vd) (doseringsregime med 3-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 9	hver uke (totalt 9 doser)
Uke 10 til 24 ^a	hver tredje uke (totalt 5 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene med bortezomibbehandling eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter som er > 75 år, undervektige (BMI < 18,5), har dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Infusjonshastighet

Etter fortykning skal DARZALEX-infusjonen administreres intravenøst med innledende infusjonshastighet presentert i tabell 5 nedenfor. Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

For å forenkle administrasjonen kan den første dosen på 16 mg/kg i uke 1 fordeles på to påfølgende dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2, se tabell 5 nedenfor.

Tabell 5: Infusjonshastighet ved administrasjon av DARZALEX (16 mg/kg)

	Fortynningsvolum	Innledende hastighet (første time)	Økning av hastighet ^a	Maksimal hastighet
Uke 1 infusjon				
<i>Alternativ 1 (enkeldoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
<i>Alternativ 2 (splitdoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 2 (16 mg/kg) infusjon^b	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Påfølgende (fra og med uke 3, 16 mg/kg) infusjoner^c	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

^a Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

^b Et fortynningsvolum på 500 ml til dosen 16 mg/kg skal kun brukes hvis det ikke var noen IRR forrige uke. Ellers brukes et fortynningsvolum på 1 000 ml.

^c En modifisert innledende hastighet (100 ml/time) ved påfølgende infusjoner (dvs. fra og med uke 3) bør kun brukes hvis det ikke var noen IRR ved de forrige infusjonene. Fortsett ellers å bruke instruksene angitt i tabellen for infusjonshastighet i uke 2.

Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner

Pre-infusjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) før behandling med DARZALEX.

Ved enhver IRR uavhengig av grad/alvorlighetsgrad, skal DARZALEX-infusjonen avbrytes umiddelbart og symptomer håndteres.

Håndtering av IRR kan også kreve reduksjon av infusjonshastighet eller seponering av behandling med DARZALEX som beskrevet nedenfor (se pkt. 4.4).

- Grad 1-2 (mild til moderat): Straks reaksjonssymptomene opphører skal infusjonen gjenopptas med ikke mer enn halvparten av hastigheten hvor IRR oppsto. Hvis pasienten ikke får flere IRR-symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med klinisk passende økninger og intervaller opp til maksimal hastighet på 200 ml/time (tabell 5).
- Grad 3 (alvorlig): Straks reaksjonssymptomene opphører kan det overveies å starte infusjonen igjen med ikke mer enn halvparten av hastigheten hvor reaksjonen oppsto. Hvis pasienten ikke får flere symptomer, kan økning av infusjonshastigheten gjenopptas med passende økninger og intervaller (tabell 5). Prosedyren over skal gjentas ved eventuelt tilbakefall av grad 3-symptomer. DARZALEX skal seponeres permanent ved tredje forekomst av en infusjonsreaksjon av grad 3 eller høyere.
- Grad 4 (livstruende): DARZALEX-behandling skal seponeres permanent.

Glemt dose

Dersom en planlagt dose av DARZALEX ikke gis, skal dosen gis så snart som mulig og doseringsplanen justeres deretter, slik at behandlingsintervallet opprettholdes.

Dosemodifisering

Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Doseutsettelse kan være nødvendig for at blodcelletallet skal normaliseres ved hematologisk toksisitet (se pkt. 4.4). For informasjon om legemidler som gis i kombinasjon med DARZALEX, se tilhørende preparatomtaler.

Anbefalte samtidige legemidler

Pre-infusjonsbehandling

Pre-infusjonsbehandling for å redusere risikoen for IRR skal gis til alle pasienter 1-3 timer før hver infusjon av DARZALEX som følger:

- Kortikosteroid (med lang eller middels virketid)
 - Monoterapi:
Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig, gitt intravenøst. Etter andre infusjon kan dosen av kortikosteroid reduseres (oral eller intravenøs metylprednisolon 60 mg).
 - Kombinasjonsbehandling:
Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver DARZALEX-infusjon.
Når deksametason er det kortikosteroidspesifikke bakgrunnsregimet, vil deksametasondosen i stedet fungere som pre-infusjonsbehandling på dager med DARZALEX-infusjon (se pkt. 5.1).
Deksametason gis intravenøst før første DARZALEX-infusjon, og oral administrasjon kan overveies før påfølgende infusjoner. Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med DARZALEX-infusjon når pasienter har fått deksametason som en pre-infusjonsbehandling.
- Antipyretikum (oral paracetamol 650 til 1 000 mg)
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller likeverdig).

Post-infusjonsbehandling

Post-infusjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for forsinkede IRR, som følger:

- Monoterapi:
Et oralt kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid i samsvar med lokal standardbehandling) skal gis på hver av de to dagene etter alle infusjoner (med oppstart dagen etter infusjonen).
- Kombinasjonsbehandling:
Overvei å gi lave doser av oralt metylprednisolon (≤ 20 mg) eller likeverdig dagen etter DARZALEX-infusjonen. Hvis et kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. deksametason, prednison) gis dagen etter DARZALEX-infusjonen, er det imidlertid mulig at det ikke er behov for ytterligere post-infusjonsbehandling (se pkt. 5.1).

I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsbehandling som omfatter bronkodilatorer med kort og lang virketid og inhalasjonssteroider. Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første fire infusjonene, kan legen velge å seponere inhalert post-infusjonsbehandling.

Profylakse mot herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse skal overveies til forebygging av herpes zoster-virusreakivering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av DARZALEX hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

DARZALEX er til intravenøs bruk. Det administreres som en intravenøs infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX kan forårsake alvorlige IRR, inkludert anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.8). Disse reaksjonene kan være livstruende, og fatale utfall har blitt rapportert.

Alle pasienter skal overvåkes for IRR i hele infusjonsperioden. Hos pasienter som opplever IRR, uavhengig av grad, skal overvåking fortsettes etter infusjon inntil symptomene opphører.

I kliniske studier ble IRR rapportert hos ca. halvparten av alle pasienter behandlet med DARZALEX.

De fleste IRR oppsto ved første infusjon og var av grad 1-2 (se pkt. 4.8). Fire prosent av alle pasienter fikk en IRR ved mer enn én infusjon. Alvorlige reaksjoner har forekommet, inkludert bronkospasme, hypoksi, dyspné, hypertensjon, larynxødem, lungeødem og øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom). Symptomene omfattet hovedsakelig nesetetthet, hoste, halsirritasjon, frysninger, oppkast og kvalme. Mindre vanlige symptomer var pipende utpust, allergisk rhinitt, feber, ubehag i brystet, pruritus, hypotensjon og tåkesyn (se pkt. 4.8).

Pasienter skal premedisineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider før behandling med DARZALEX for å redusere risikoen for IRR. DARZALEX-infusjon skal avbrytes ved enhver IRR, uavhengig av alvorlighetsgrad, og medisinsk håndtering/symptomatisk behandling av IRR skal iverksettes etter behov. Hos pasienter med IRR grad 1, 2 eller 3, skal infusjonshastigheten reduseres når infusjonen startes opp igjen. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller livstruende (grad 4) infusjonsreaksjon oppstår, skal gjenopplivningsforsøk iverksettes umiddelbart. DARZALEX-behandling skal seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For å redusere risikoen for forsinket IRR skal orale kortikosteroider gis til alle pasienter etter DARZALEX-infusjoner. I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsbehandling (f.eks. inhalasjonssteroider, bronkodilatorer med kort og lang virketid) for å håndtere eventuelle luftveiskomplikasjoner. Dersom øyesymptomer oppstår, skal DARZALEX-infusjon avbrytes og umiddelbar oftalmologisk evaluering foretas før DARZALEX gjenopptas (se pkt. 4.2).

Nøytropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan øke nøytropeni og trombocytopeni induisert av bakgrunnsterapi (se pkt. 4.8). Komplette blodcelletelling skal foretas regelmessig under behandling i henhold til preparatomtale for bakgrunnsterapier. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon. Det kan være nødvendig å utsette DARZALEX for å oppnå normalisering av blodcelletallet. Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Overvei støttebehandling med transfusjoner eller vekstfaktorer.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan medføre positiv indirekte Coombs test. Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste daratumumabinfusjon. Man skal være oppmerksom på at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum. Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Pasienter skal typebestemmes og screenes før oppstart av daratumumabbehandling. Fenotyping kan vurderes før oppstart av daratumumabbehandling, avhengig av lokal praksis. Genotyping av erytrocytter påvirkes ikke av daratumumab og kan utføres når som helst.

Ved en planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester (se pkt. 4.5). Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis.

Interferens med bestemmelse av komplett respons

Daratumumab er et humant IgG-kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved klinisk overvåking av endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferensen kan påvirke bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B, i noen tilfeller fatal, er rapportert hos pasienter behandlet med DARZALEX. HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling med DARZALEX.

Pasienter med tegn på positiv HBV-serologi skal overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reaktivering under og i minst seks måneder etter avsluttet DARZALEX-behandling. Pasienter skal håndteres i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer. Hvis klinisk indisert skal det overveies å konsultere en spesialist på hepatittsykdom.

Hos pasienter som utvikler reaktivering av HBV under behandling med DARZALEX, skal behandling med DARZALEX avbrytes og egnet behandling iverksettes. Hos pasienter hvor HBV-reaktiveringen er under tilstrekkelig kontroll skal det diskuteres med leger som har ekspertise innen håndtering av HBV, hvorvidt DARZALEX-behandling skal gjenopptas.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig.

En detaljert sykdomshistorie med symptomer på medfødt fruktoseintoleranse skal registreres for hver enkelt pasient før legemidlet gis til pasienten.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Daratumumab er et IgG1κ monoklonalt antistoff, så det er lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen av daratumumab. På grunn av høy affinitet til én spesifikk epitop på CD38, forventes daratumumab ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske undersøkelser av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib og deksametason indikerte ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom daratumumab og disse småmolekylære legemidlene.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med kompatibilitetstesting, inkludert antistoffscreening og kryssmatching (se pkt. 4.4). Metoder for å redusere daratumumabinterferens omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding eller andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative enheter leveres etter alloantistoffer er utelukket eller identifisert ved hjelp av DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan fenotyping eller genotyping også vurderes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

Daratumumab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved sykdomsovervåking av monoklonale immunoglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater for pasienter med IgG-kappa myelomprotein, og

påvirke innledende vurdering av komplett respons etter IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*). Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, der daratumumabinterferens mistenkes, vurder å bruke en validert daratumumabspesifikk IFE-analyse for å skille daratumumab fra eventuelt gjenværende endogent M-protein i pasientens serum, slik at en komplett respons lettere kan fastslås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av daratumumabbehandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av daratumumab hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). DARZALEX er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om daratumumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med DARZALEX skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data til bestemmelse av mulige effekter av daratumumab på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DARZALEX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er imidlertid rapportert hos pasienter som tar daratumumab, og dette skal det tas hensyn til ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene), var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, dyspné, hoste, nøyttropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, asteni, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré og atrieflimmer.

Bivirkningstabell

Tabell 6 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk DARZALEX. Data reflekterer eksponering for DARZALEX (16 mg/kg) hos 2 066 pasienter med myelomatose, inkludert 1 910 pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjon med bakgrunnsregimer og 156 pasienter som fikk DARZALEX som monoterapi. Bivirkninger etter markedsføring er også inkludert.

I studie MMY3006 var antall resulterende CD34+ celler numerisk lavere i D-VTd-armen sammenlignet med VTd-armen (median: D-VTd: $6,3 \times 10^6$ /kg, VTd $8,9 \times 10^6$ /kg), og blant de som fullførte mobilisering var det flere pasienter i D-VTd-gruppen som fikk plerixafor sammenlignet med VTd-armen (D-VTd: 21,7 %, VTd: 7,9 %). Graden av engraftment og hematopoietisk rekonstituerende

var tilsvarende hos de transplanterte forsøkspersonene i D-VTd- og VTd-armene (D-VTd: 99,8 %, VTd: 99,6 %, målt som restituering av nøytrofile granulocytter $> 0,5 \times 10^9/l$, leukocytter $> 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $> 50 \times 10^9/l$ uten transfusjon).

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger hos myelomatosepasienter behandlet med DARZALEX 16 mg/kg

Organklasser	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ^a	Svært vanlige	41	3
	Bronkitt ^a		17	2
	Pneumoni ^a		16	10
	Urinveisinfeksjon	Vanlige	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirus-infeksjon ^a		1	< 1*
	Covid-19 ^d		7	4
	Reaktivering av hepatitt B-virus ^b	Mindre vanlige	-	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a	Svært vanlige	44	39
	Trombocytopeni ^a		31	19
	Anemi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		12	6
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypogammaglobulinemi ^a	Vanlige	3	< 1*
	Anafylaktisk reaksjon ^b	Sjeldne	-	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Svært vanlige	12	1
	Hyperglykemi	Vanlige	7	3
	Hypokalsemi		6	1
	Dehydrering		3	1*
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati	Svært vanlige	32	3
	Hodepine		12	< 1*
	Parestesi		11	< 1
	Synkope	Vanlige	2	2*
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	Vanlige	4	1
Karsykdommer	Hypertensjon ^a	Svært vanlige	10	5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste ^a	Svært vanlige	25	< 1*
	Dyspné ^a		21	3
	Lungeødem ^a	Vanlige	1	< 1
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Svært vanlige	33	1
	Diaré		32	4
	Kvalme		26	2*
	Oppkast		16	1*
	Pankreatitt ^a	Vanlige	1	1
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Svært vanlige	18	2
	Muskelkramper		14	< 1*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	26	4
	Perifert ødem ^a		26	1
	Feber		23	2
	Asteni		21	2
	Frysninger	Vanlige	9	< 1*

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon ^c	Svært vanlige	40	4
--	---	---------------	----	---

* Ingen grad 4.

^a Indikerer gruppering av betegnelser.

^b Bivirkning etter markedsføring.

^c Infusjonsrelatert reaksjon omfatter betegnelser utprøvere har vurdert som relaterte til infusjon, se nedenfor.

^d Insidens er basert på en undergruppe av pasienter som fikk minst én dose studiebehandling fra og med 1. februar 2020 (starten av covid-19-pandemien) i studiene MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I kliniske studier (monoterapi og kombinasjonsbehandlinger, N = 2 066) var forekomsten av IRR uavhengig av grad 37 % ved første (16 mg/kg, uke 1) infusjon av DARZALEX, 2 % ved infusjon i uke 2 og kumulativt 6 % ved påfølgende infusjoner. Færre enn 1 % av pasientene hadde en grad 3/4 IRR ved uke 2 eller påfølgende infusjoner.

Median tid til en reaksjon oppsto var 1,5 timer (variasjon: 0 til 72,8 timer). Forekomsten av infusjonsjusteringer på grunn av reaksjoner var 36 %. Median infusjonsvarighet for 16 mg/kg ved uke 1, uke 2 og påfølgende infusjoner var henholdsvis ca. 7, 4 og 3 timer.

Alvorlige IRR omfattet bronkospasme, dyspné, larynxødem, lungeødem, øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom), hypoksi og hypertensjon. Andre IRR omfattet tett nese, hoste, frysninger, halsirritasjon, tåkesyn, oppkast og kvalme (se pkt. 4.4).

Etter at dosering av DARZALEX ble avbrutt i forbindelse med ASCT (studie MMY3006) i median 3,75 (variasjon: 2,4; 6,9) måneder, var forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner ved gjenopptakelse av DARZALEX 11 % ved første infusjon etter ASCT.

Infusjonshastighet/fortynningsvolum brukt ved gjenopptakelse var den samme som ble brukt ved siste DARZALEX-infusjon før avbruddet for ASCT. Infusjonsrelaterte reaksjoner som forekom ved gjenopptakelse av DARZALEX etter ASCT var sammenfallende med de rapportert i tidligere studier ved infusjon i uke 2 eller senere, med hensyn til symptomer og alvorlighetsgrad (grad 3/4: < 1 %).

I studie MMY1001 fikk pasienter som fikk daratumumab kombinasjonsbehandling (n = 97) den første daratumumabdosen på 16 mg/kg i uke 1 fordelt på to dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Forekomsten av IRR uavhengig av grad var 42 %, hvor 36 % av pasientene fikk IRR på dag 1 i uke 1, 4 % på dag 2 i uke 1 og 8 % ved påfølgende infusjoner. Median tid til en reaksjon oppsto var 1,8 timer (variasjon: 0,1 til 5,4 timer). Forekomsten av infusjonsavbrudd på grunn av reaksjoner var 30 %. Median infusjonsvarighet var 4,2 timer for uke 1 dag 1, 4,2 timer for uke 1 dag 2 og 3,4 timer ved påfølgende infusjoner.

Infeksjoner

Hos pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjonsbehandling ble infeksjoner av grad 3 eller 4 rapportert som følger:

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studier med nydiagnostiserte pasienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumoni var den vanligst rapporterte alvorlige (grad 3 eller 4) infeksjonen på tvers av studiene. I studier med aktiv kontroll forekom seponering av behandling på grunn av infeksjoner hos 1-4 % av pasientene. Fatale infeksjoner var hovedsakelig pneumoni og sepsis.

Hos pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjonsbehandling ble fatale infeksjoner (grad 5) rapportert som følger:

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %
Studier med nydiagnostiserte pasienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %, DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Nøkkel: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametason; Rd = lenalidomid-deksametason; Pd = pomalidomid-deksametason; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; VTd = bortezomib-talidomid-deksametason.

Hemolyse

Det foreligger en teoretisk risiko for hemolyse. Kontinuerlig overvåkning for dette sikkerhetssignalet vil bli utført i kliniske studier og sikkerhetsdata etter markedsføring.

Andre spesielle populasjoner

I fase III-studien MMY3007 som sammenlignet behandling med D-VMP med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt, var sikkerhetsanalyse av undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), sammenfallende med den totale populasjonen (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Av de 2 459 pasientene som fikk DARZALEX i anbefalt dose, var 38 % i alderen 65 til 75 år, og 15 % var 75 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekt basert på alder ble observert. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos eldre enn hos yngre pasienter. Blant pasienter med residiverende og refraktær myelomatose (n = 1 213) var de vanligste alvorlige bivirkningene som forekom hyppigere hos eldre (≥ 65 år) pneumoni og sepsis. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt (n = 710), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre (≥ 75 år) pneumoni.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det foreligger ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Doser opp til 24 mg/kg har blitt gitt intravenøst i en klinisk studie.

Behandling

Det er intet kjent spesifikt antidot ved overdosering med daratumumab. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, CD38 (differensieringsklynge 38)-hemmere, ATC-kode: L01FC01.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et IgG1κ humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorer, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

Det er vist at daratumumab potent hemmer *in vivo*-vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Basert på *in vitro*-studier kan daratumumab medføre immunmediert tumorcelledød via mange effektorfunksjoner. Disse studiene indikerer at daratumumab kan inducere tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoksitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose ved malign sykdom med CD38-uttrykk. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. Det er også kjent at T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter ble observert i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg verifiserte DNA-sekvensering av T-celleresektorer at T-celleklonalitet økte ved daratumumabbehandling, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.

Daratumumab induerte apoptose *in vitro* etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerte daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmet cyklaseenzymaktivitet og stimulerte hydrolaseaktivitet. Betydningen av disse *in vitro*-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent.

Farmakodynamiske effekter

Naturlige drepercelle (natural killer (NK)) - og T-celletall

Det er kjent at NK-celler uttrykker høye nivåer av CD38 og er følsomme for daratumumabmediert cellelyse. Fall i absolutt antall og prosentandel av NK-celler totalt (CD16+CD56+) og aktiverte (CD16+CD56^{dim}) NK-celler i perifert fullblod og benmarg ble observert ved daratumumabbehandling. Baselinenivå av NK-celler viste imidlertid ikke noen sammenheng med klinisk respons.

Immunogenisitet

Hos pasienter behandlet med intravenøs daratumumab i kliniske studier var det færre enn 1 % som utviklet behandlingsrelaterte anti-daratumumabantistoffer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Nydiagnostisert myelomatose

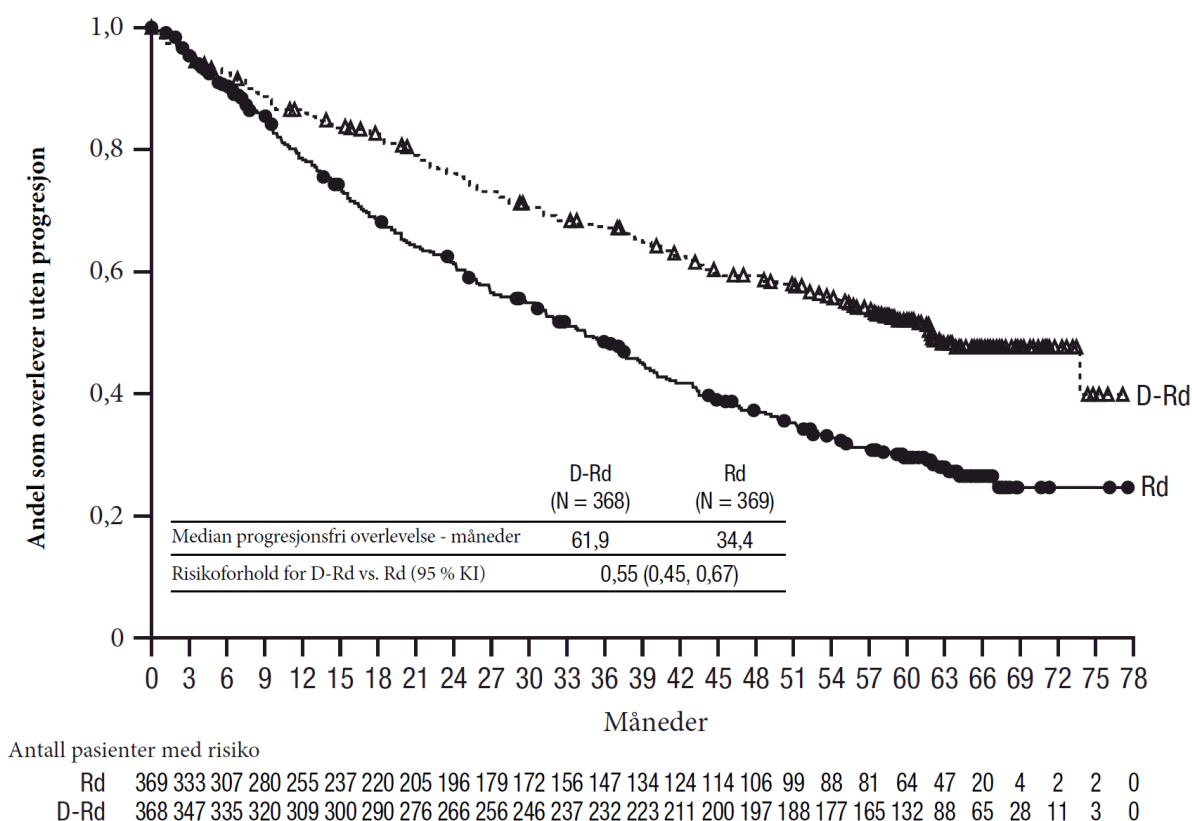
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3008, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose oral eller intravenøs deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med kroppsmasseindeks [BMI] < 18,5). På dager med DARZALEX-infusjon ble deksametason dosen gitt som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 737 pasienter ble randomisert: 368 til DRd-armen og 369 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 73 år (variasjon: 45-90 år) og 44 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %), menn (52 %), 34 % hadde en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funksjonsskår på 0. Førtini komma fem prosent hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 17 % hadde en ECOG funksjonsskår på ≥ 2. Tjuesju prosent hadde ISS (*International Staging System*)-stadium I, 43 % hadde ISS-stadium II og 29 % hadde ISS-stadium III. Effekt ble evaluert ved progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*) og totaloverlevelse (OS).

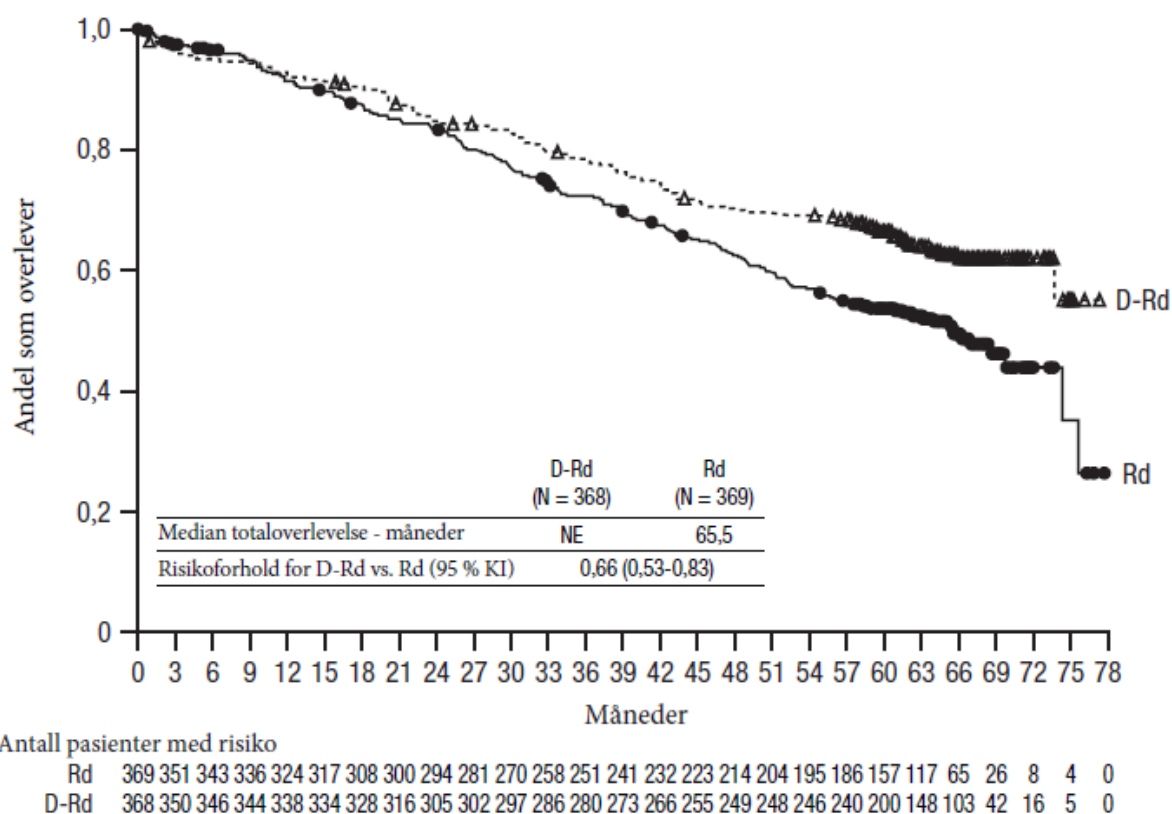
Ved en median oppfølging på 28 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3008 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (risikoforhold [HR] = 0,56; 95 % KI: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), som representerer 44 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % KI: 0,45, 0,67).

Figur 1: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3008



Ved en median oppfølging på 56 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % KI: 0,53, 0,86; $p = 0,0013$). Resultater fra en oppdatert OS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS ble ikke nådd i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % KI: 0,53, 0,83).

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3008



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008 er presentert i tabell 7 nedenfor.

Tabell 7: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplett respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partiell respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
MRD negativrate ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % KI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for ikke-stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1,05 måneder (variasjon: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (variasjon: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Median

responsvarighet var ikke nådd i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % KI: 30,8, kan ikke anslås) i Rd-gruppen.

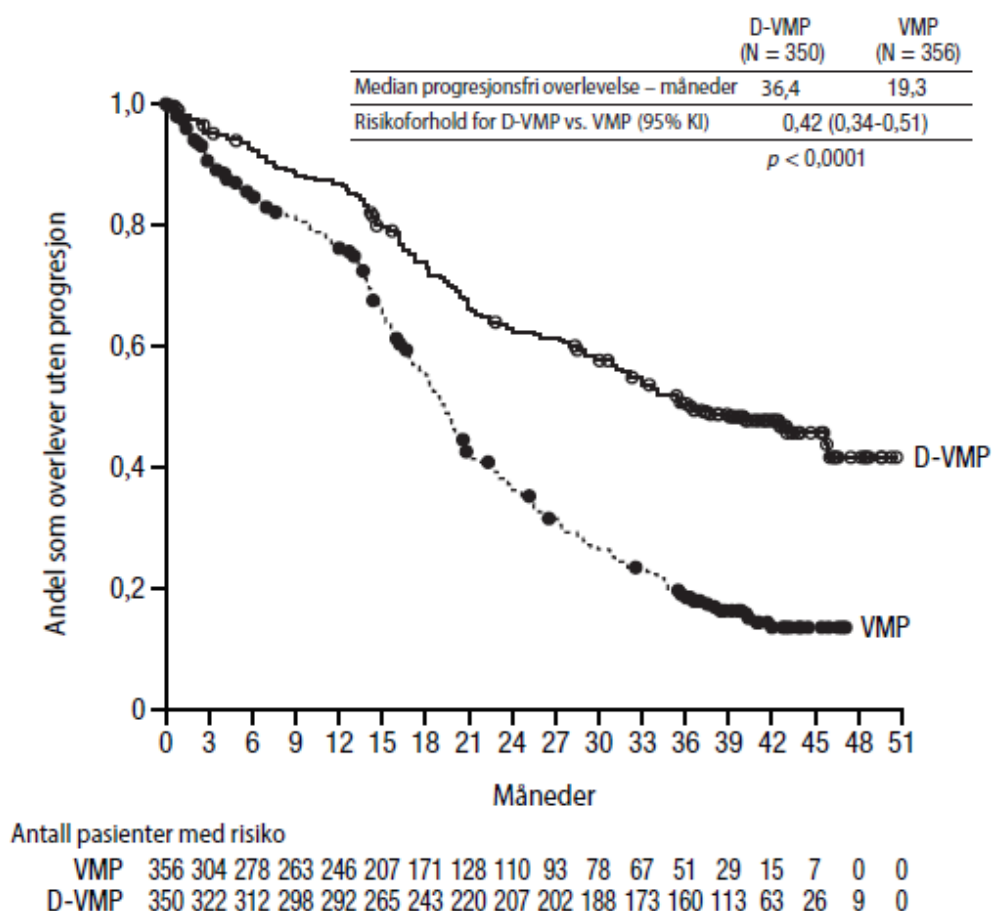
Kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3007, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen (syklus 1, 8 doser), etterfulgt av én gang i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser (syklus 2-9, 4 doser per syklus). Melfalan 9 mg/m² og prednison 60 mg/m² ble gitt oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ukers syklusene (syklus 1-9). DARZALEX-behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 706 pasienter ble randomisert: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 71 år (variasjon: 40-93 år) og 30 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (85 %), kvinner (54 %), 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 50 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Pasientene hadde IgG/IgA/lett kjede myelom i henholdsvis 64 %/22 %/10 % av tilfellene, 19 % hadde sykdom i ISS-stadium I, 42 % hadde ISS-stadium II, 38 % hadde ISS-stadium III og 84 % hadde standardrisiko cytogenetikk. Effekt ble evaluert ved PFS basert på IMWG-kriteriene og totaloverlevelse (OS).

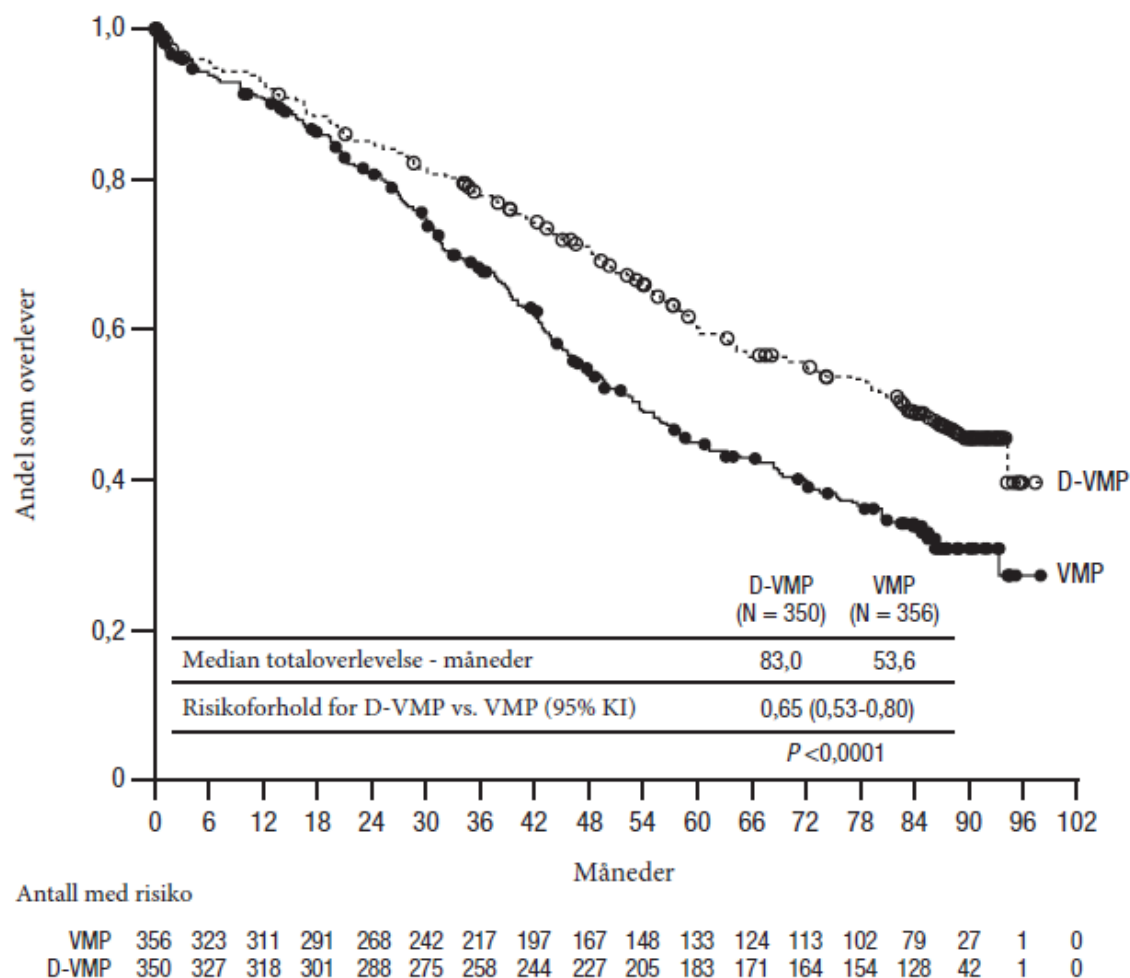
Ved en median oppfølging på 16,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3007 en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65; p < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 40 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % KI: 0,34, 0,51; p < 0,0001), som representerer 58 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med D-VMP.

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3007



Etter en median oppfølging på 40 måneder, har D-VMP vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med VMP-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,46, 0,80; $p = 0,0003$), som representerer 40 % reduksjon i risiko for dødsfall i D-VMP-armen. Etter en median oppfølging på 87 måneder var median OS 83 måneder (95 % KI: 72,5, NE) i D-VMP-armen og 53,6 måneder (95 % KI: 46,3, 60,9) i VMP-armen.

Figur 4: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3007



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 er presentert i tabell 8 nedenfor.

Tabell 8: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplett respons (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiell respons (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativrate (95 % KI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison, VMP = bortezomib-melfalan-prednison, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 0,79 måneder (variasjon: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (variasjon: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Median

responsvarighet ble ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (variasjon: 18,4, kan ikke anslås) i VMP-gruppen.

En undergruppeanalyse ble utført for pasienter som var minst 70 år, eller 65-69 år med ECOG funksjonsskår på 2, eller yngre enn 65 år med signifikant komorbiditet eller ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effekteresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I denne undergruppen ble median PFS ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % KI: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Total responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhetsresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I tillegg var sikkerhetsanalyse for undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også sammenfallende med den totale populasjonen.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt (ASCT)

Studie MMY3006 er en todelt, åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll. Del 1 sammenlignet induksjons- og konsolideringsbehandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (D-VTd) med behandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT var aktuelt. Behandlingens konsolideringsfase startet minst 30 dager etter ASCT, når pasienten var tilstrekkelig restituert og engraftment var fullført. I del 2 ble forsøkspersoner med minst en partiell respons (PR) ved dag 100 etter transplantasjon randomisert på nytt i forholdet 1:1, til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller kun observasjon. Kun resultater fra del 1 er beskrevet i det følgende.

Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 28-dagers (4-ukers) induksjonsbehandlingssykluser (syklus 1-4) og to konsolideringssykluser (syklus 5 og 6) etter ASCT etter syklus 4. Talidomid ble gitt oralt i en dose på 100 mg daglig i de seks bortezomibsyklusene. Deksametason (oralt eller intravenøst) ble gitt i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 av syklus 1 og 2, 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) av syklus 3-4. Deksametason 20 mg ble gitt på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6. På dager med DARZALEX-infusjon ble deksametasondosen gitt intravenøst som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for bortezomib, talidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

Totalt 1 085 pasienter ble randomisert: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 58 år (variasjon: 22 til 65 år). Alle pasienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år og 16 % var yngre enn 50 år. Det var flest menn (59 %), 48 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 42 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1, og 10 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Førti prosent (40 %) hadde sykdom i ISS-stadium I, 45 % hadde ISS-stadium II og 15 % hadde ISS-stadium III.

Effekt ble evaluert ved stringent komplett respons (sCR)-rate ved dag 100 etter transplantasjon og PFS.

Tabell 9: Effekteresultater fra studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-verdi^b
Responsvurdering ved dag 100 etter transplantasjon			
Stringent komplett respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD negativitet ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(59,5 %, 67,8 %)	(39,3 %, 47,8 %)	

Oddsforhold med 95 % KI ^c	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD negativitet i kombinasjon med CR eller bedre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(29,7 %, 37,9 %)	(16,6 %, 23,5 %)	
Oddsforhold med 95 % KI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd= daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametason, VTd = bortezomib-talidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

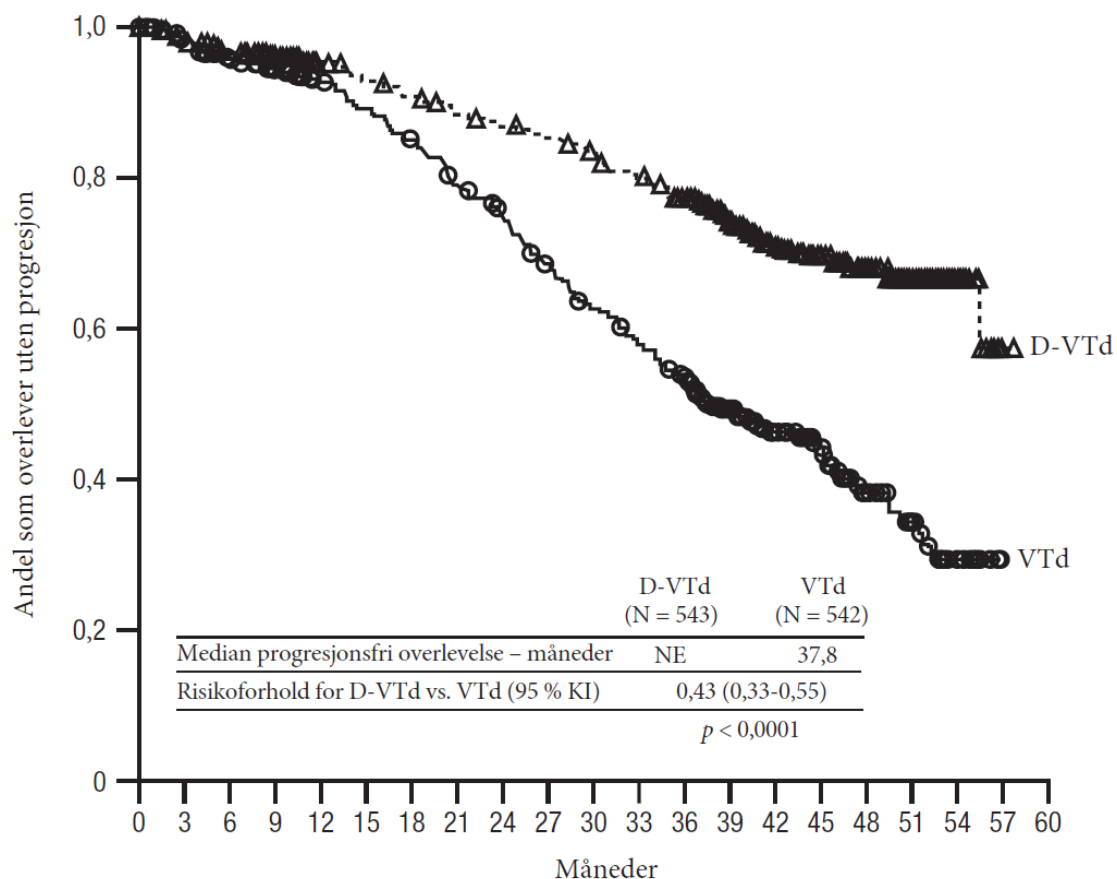
^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Uavhengig av respons basert på IMWG.

^e Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

Ved en median oppfølging på 18,8 måneder, viste den primære analysen av PFS hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, ved dato for andre randomisering HR = 0,50; 95 % KI: 0,34, 0,75; p = 0,0005. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 44,5 måneder hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, viste HR = 0,43; 95 % KI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Median PFS ble ikke nådd i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3006



Antall pasienter med risiko

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Residiverende/refraktær myelomatose

Monoterapi:

Klinisk effekt og sikkerhet av DARZALEX som monoterapi ved behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling, ble påvist i to åpne studier.

I studie MMY2002 fikk 106 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 63,5 år (variasjon: 31 til 84 år), 11 % av pasientene var ≥ 75 år, 49 % var menn og 79 % var kaukasiere. Pasientene hadde i median fått 5 tidligere behandlingslinjer. Åtti prosent av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og karfilzomib (50 %). Ved baseline var 97 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 95 % var refraktære overfor både en proteasomhemmer (PI) og immunmodulerende middel (IMiD), 77 % var refraktære overfor alkyliserende midler, 63 % var refraktære overfor pomalidomid og 48 % av pasientene var refraktære overfor karfilzomib.

Effektresultater fra den forhåndsdefinerte interimanalysen basert på vurdering av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) er presentert i tabell 10 nedenfor.

Tabell 10: IRC-vurderte effektresultater for studie MMY2002

Effektendepunkt	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Total responsrate ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % KI (%)	31 (29,2) (20,8, 38,9)
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplett respons (CR) [n]	0
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiell respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk effektrate (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	7,4 (5,5, NE)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	1 (0,9, 5,6)

¹ Primært effektendepunkt (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).

KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås, MR = minimal respons.

Total responsrate (ORR) i MMY2002 var lik uavhengig av type av tidligere myelombehandling. Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 14,7 måneder, var median OS 17,5 måneder (95 % KI: 13,7, kan ikke anslås).

I studie GEN501 fikk 42 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 64 år (variasjon: 44 til 76 år), 64 % var menn og 76 % var kaukasiere. Pasientene i studien hadde i median fått 4 tidligere behandlingslinjer. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og karfilzomib (19 %). Ved baseline var 76 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 64 % var refraktære overfor både en PI og IMiD, 60 % var refraktære overfor alkyliserende midler, 36 % var refraktære overfor pomalidomid og 17 % var refraktære overfor karfilzomib.

Den forhåndsdefinerte interimanalysen viste at behandling med daratumumab 16 mg/kg medførte 36 % ORR med 5 % CR og 5 % VGPR. Median tid til respons var 1 (variasjon: 0,5 til 3,2) måneder. Median responsvarighet ble ikke nådd (95 % KI: 5,6 måneder, kan ikke anslås).

Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 15,2 måneder, var median OS ikke nådd (95 % KI: 19,9 måneder, kan ikke anslås), med 74 % av forsøksåersonene fortsatt i live.

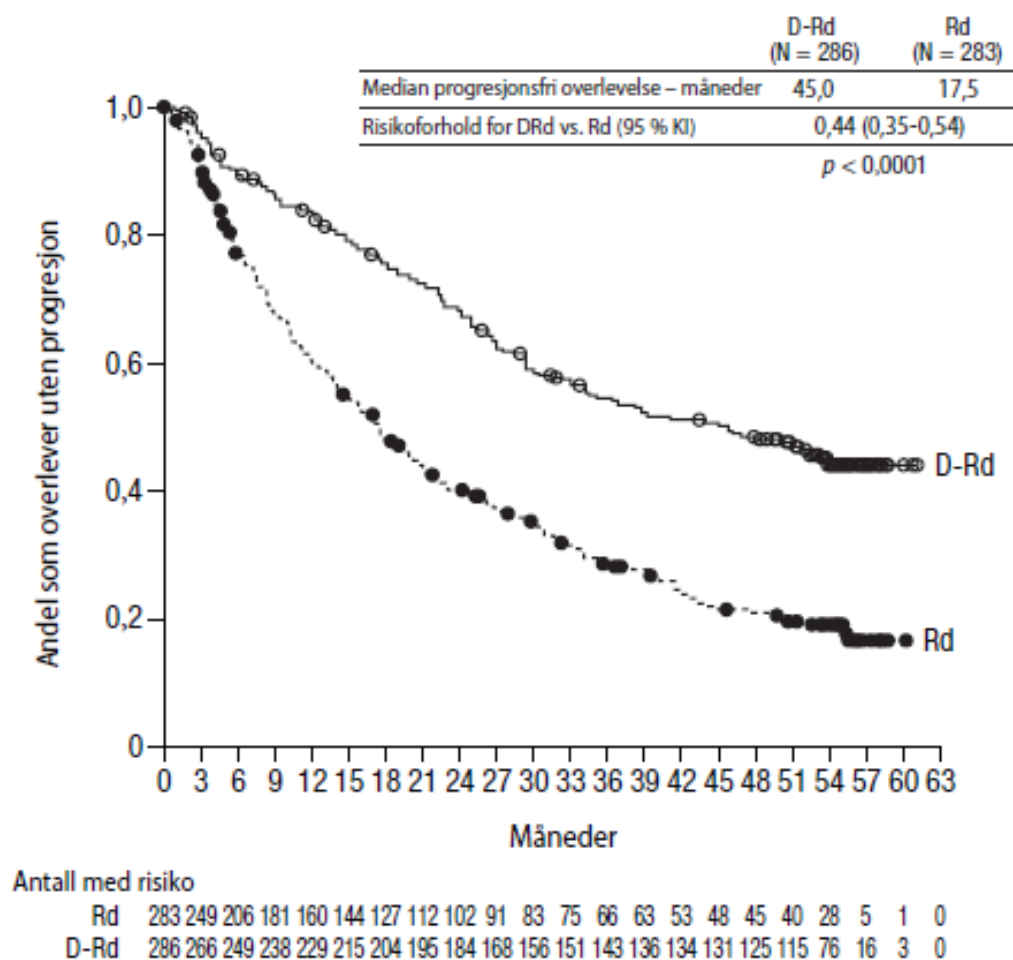
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid

Studie MMY3003, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) mot behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dager med DARZALEX-infusjon ble 20 mg av deksametasondosen gitt som en pre-infusjonsbehandling og resten ble gitt dagen etter infusjonen. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 569 pasienter ble randomisert, 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i DARZALEX- og kontrollarmen. Median pasientalder var 65 år (variasjon: 34 til 89 år) og 11 % var ≥ 75 år. De fleste pasientene (86 %) hadde tidligere fått en PI, 55 % av pasientene hadde tidligere fått et IMiD, inkludert 18 % av pasientene som hadde fått lenalidomid, og 44 % av pasientene hadde tidligere fått både PI og IMiD. Ved baseline var 27 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Atten prosent (18 %) av pasientene var kun refraktære overfor en PI, og 21 % var refraktære overfor bortezomib. Pasienter som var refraktære overfor lenalidomid ble ekskludert fra studien.

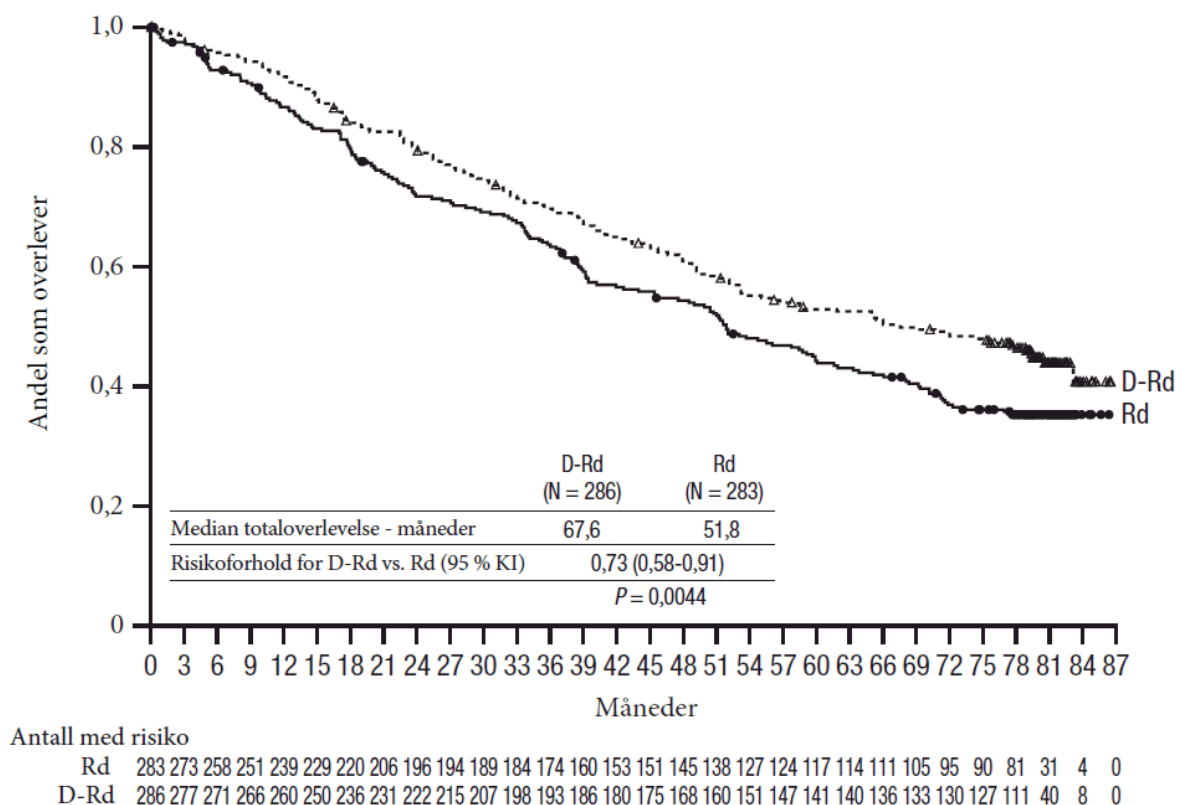
Ved en median oppfølging på 13,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3003 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 55 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % KI: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), som representerer 56 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd (se figur 6).

Figur 6: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3003



Etter en median oppfølging på 80 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,73; 95 % KI: 0,58, 0,91; $p = 0,0044$). Median OS var 67,6 måneder i DRd-armen og 51,8 måneder i Rd-armen.

Figur 7: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3003



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 er presentert i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003

Antall pasienter med evaluerbar respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplett respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Svært god partiell respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiell respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Median tid til respons [måneder (95 % KI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativrate (95 % KI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
p-verdi ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib

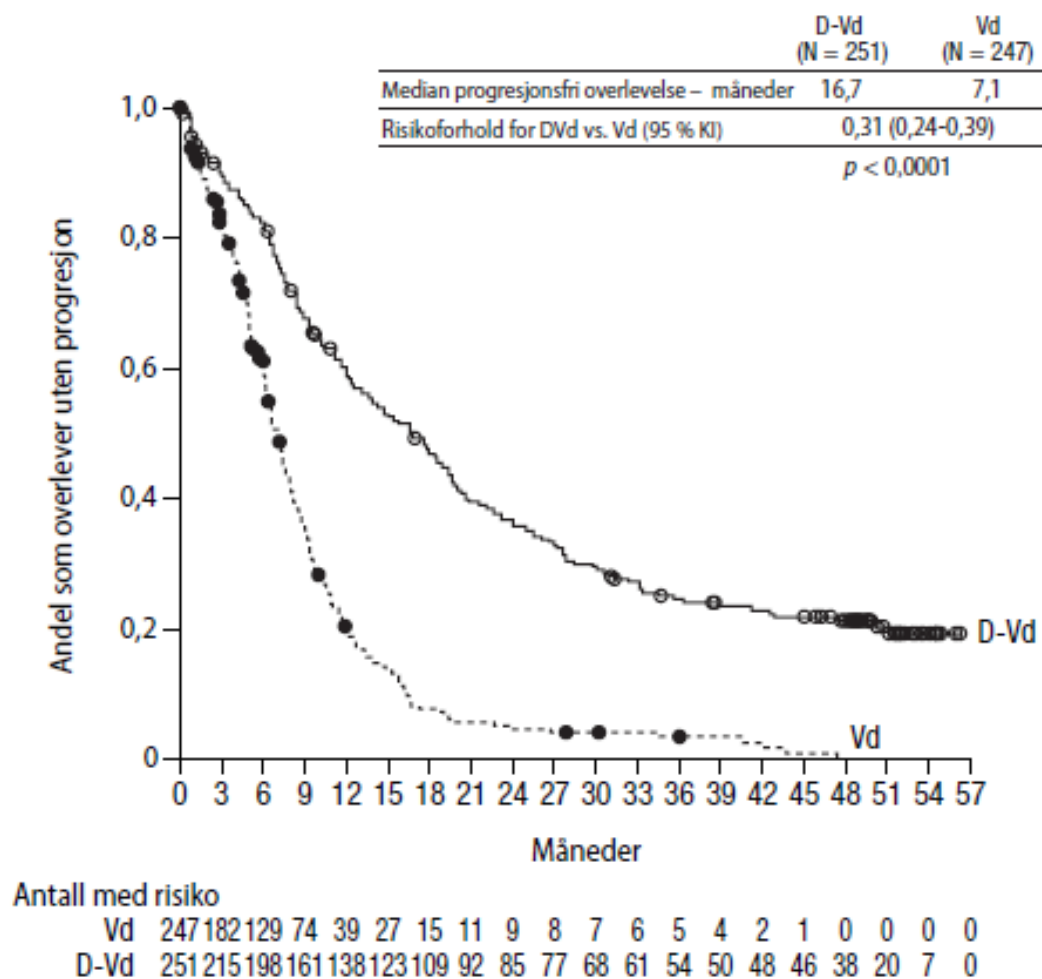
Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt

oralt i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling. På dagene med DARZALEX-infusjon gis deksametasondosen på 20 mg som en pre-infusjonsbehandling. DARZALEX-behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 498 pasienter ble randomisert, 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i DARZALEX- og kontrollarmen. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 30 til 88 år) og 12 % var ≥ 75 år. Sekstini prosent (69 %) av pasientene hadde tidligere fått en PI (66 % fikk bortezomib), og 76% av pasientene hadde fått et IMiD (42 % fikk lenalidomid). Ved baseline var 32 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Trettitre prosent (33 %) av pasientene var kun refraktære overfor et IMiD, og 28 % var refraktære overfor lenalidomid. Pasienter som var refraktære overfor bortezomib ble ekskludert fra studien.

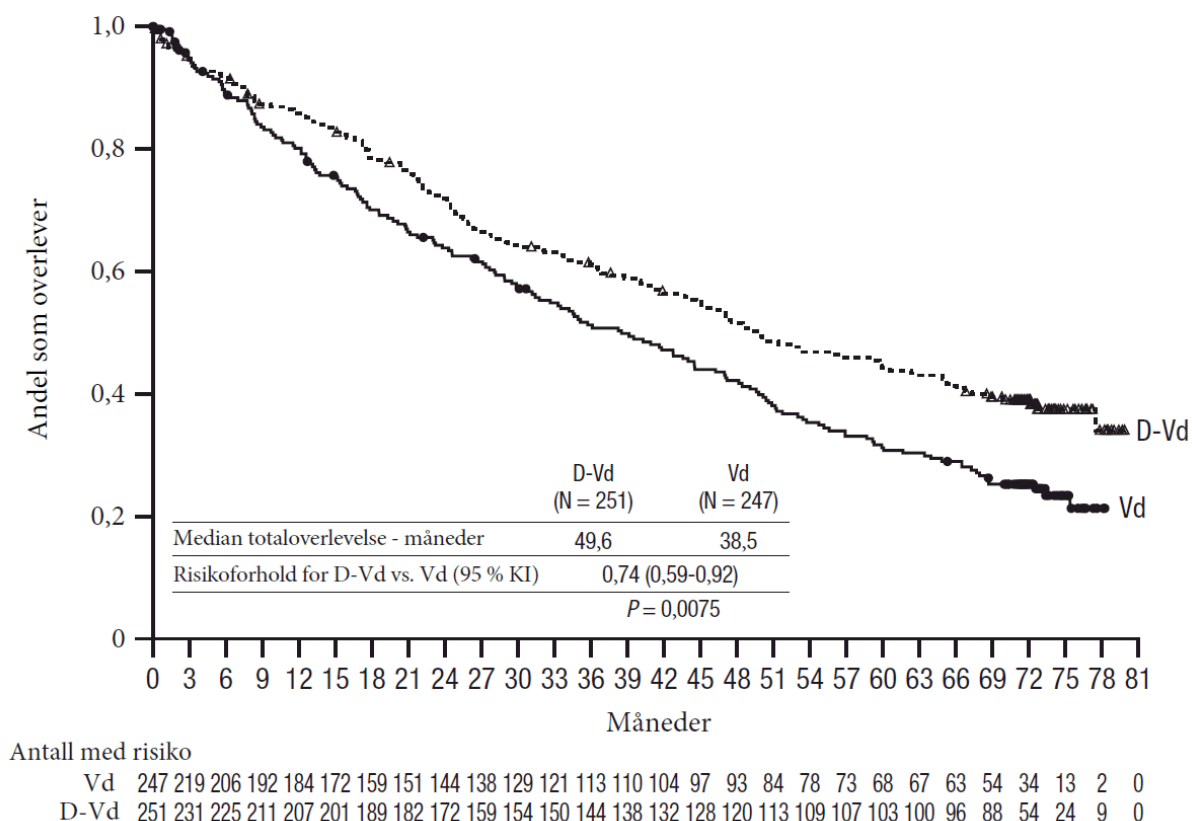
Ved en median oppfølging på 7,4 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3004 en bedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 50 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,31 [0,24, 0,39], p-verdi < 0,0001), som representerer 69 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (se figur 8).

Figur 8: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3004



Etter en median oppfølging på 73 måneder, har DVd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Vd-armen (HR = 0,74; 95 % KI: 0,59, 0,92; $p = 0,0075$). Median OS var 49,6 måneder i DVd-armen og 38,5 måneder i Vd-armen.

Figur 9: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3004



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 er presentert i tabell 12 nedenfor.

Tabell 12: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004

Antall pasienter med evaluerbar respons	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplett respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Svært god partiell respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiell respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativrate (95 % KI) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2% (0,3 %, 3,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
p-verdi ^d	0,0001	

DVd = daratumumab-bortezomib-deksametason, Vd = bortezomib-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DVd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Hjertets elektrofysiologi

Daratumumab er et stort protein med liten sannsynlighet for direkte ionekanalinteraksjoner. Daratumumabs effekt på QTc-tiden ble evaluert i en åpen studie med 83 pasienter (studie GEN501) med residiverende og refraktær myelomatose etter daratumumabinfusjoner (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerte ingen stor økning i gjennomsnittlig QTcF-tid (dvs. over 20 ms) ved C_{max} for daratumumab.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med DARZALEX i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til daratumumab etter intravenøs administrasjon av daratumumab monoterapi ble evaluert hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose ved dosenivåer fra 0,1 mg/kg til 24 mg/kg.

I kohortene med 1 til 24 mg/kg økte maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) etter første dose omtrent proporsjonalt med dosen, og distribusjonsvolumet samsvarte med innledende distribusjon i plasmakompartimentet. Etter siste ukentlige infusjon økte $C_{\max}$ mer enn doseproporsjonalt, i samsvar med målmediert legemiddeldistribusjon. Økninger i AUC var mer en doseproporsjonale og clearance (Cl) falt ved økende dose. Disse observasjonene indikerer at CD38 kan bli mettet ved høyere doser, hvorpå betydningen av målbindingsclearance minimeres og clearance av daratumumab nærmer seg lineær clearance av endogent IgG1. Clearance falt også ved gjentatte doser, noe som kan være relatert til redusert tumorbelastning.

Terminal halveringstid øker ved økende dose og ved gjentatt dosering. Gjennomsnittlig (standardavvik [SD]) anslått terminal halveringstid for daratumumab etter første dose på 16 mg/kg var 9 (4,3) dager. Anslått terminal halveringstid for daratumumab etter siste dose på 16 mg/kg var økt, men det foreligger ikke tilstrekkelige data til å anslå dette med sikkerhet. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var gjennomsnittlig (SD) halveringstid forbundet med ikke-spesifikk lineær eliminering ca. 18 (9) dager. Dette er den terminale halveringstiden som kan forventes ved full metning av målmediert clearance og gjentatt dosering av daratumumab.

På slutten av perioden med ukentlig dosering i henhold til anbefalt doseringsplan for monoterapi med dose på 16 mg/kg, var gjennomsnittlig (SD) $C_{\max}$ i serum lik 915 (410,3) mikrogram/ml, ca. 2,9 ganger høyere enn etter første infusjon. Gjennomsnittlig (SD) serumkonsentrasjon før dosering (trough) på slutten av perioden med ukentlig dosering var 573 (331,5) mikrogram/ml.

Fire populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført for å beskrive daratumumabs farmakokinetiske egenskaper og evaluere kovariaters påvirkning av omsetningen av daratumumab hos pasienter med myelomatose; analyse 1 (n = 223) hos pasienter som fikk DARZALEX monoterapi, mens analyse 2 (n = 694), analyse 3 (n = 352) og analyse 4 (n = 355) ble foretatt hos pasienter med myelomatose som fikk kombinasjonsbehandlinger med daratumumab. Analyse 2 omfattet 694 pasienter (n = 326 for lenalidomid-deksametason; n = 246 for bortezomib-deksametason; n = 99 for pomalidomid-deksametason; n = 11 for bortezomib-melfalan-prednison; og n = 12 for bortezomib-talidomid-deksametason), analyse 3 omfattet 352 pasienter (bortezomib-melfalan-prednison) og analyse 4 omfattet 355 pasienter (lenalidomid-deksametason).

Basert på den populasjonsfarmakokinetiske analysen av daratumumab monoterapi (analyse 1) oppnås steady-state for daratumumab ca. 5 måneder inn i perioden med dosering hver 4. uke (ved den 21. infusjonen), og gjennomsnittlig (SD) forhold mellom $C_{\max}$ ved steady-state og $C_{\max}$ etter første dose var 1,6 (0,5). Gjennomsnittlig (SD) sentralt distribusjonsvolum er 56,98 (18,07) ml/kg.

Tre ytterligere populasjonsfarmakokinetiske analyser (analyse 2, analyse 3 og analyse 4) ble utført hos pasienter med myelomatose som fikk kombinasjonsbehandlinger med daratumumab. Daratumumabs konsentrasjon-tid-profil var lik etter monoterapi og kombinasjonsbehandling. Gjennomsnittlig anslått terminal halveringstid forbundet med lineær clearance ved kombinasjonsbehandling var ca. 15-23 dager.

Basert på de fire populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-4) ble kroppsvekt identifisert som statistisk signifikant kovariat for daratumumabclearance. Kroppsvektbasert dosering er derfor en egnet doseringsstrategi for myelomatosepasienter.

Simulering av farmakokinetikken til daratumumab ble utført for alle anbefalte doseringsplaner hos 1 309 pasienter med myelomatose. Simuleringsresultatene bekreftet at split- og enkeltdosering av første dose gir lik farmakokinetikk, med unntak av den farmakokinetiske profilen første behandlingsdag.

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Basert på de fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-4) av pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4) hadde alder (variasjon: 31-93 år) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til daratumumab, og eksponeringen for daratumumab var lik hos yngre (alder < 65 år, n = 518) og eldre (alder ≥ 65 år til < 75 år, n = 761, alder ≥ 75 år, n = 334) pasienter.

Kjønn påvirket ikke eksponering for daratumumab i klinisk relevant grad i de populasjonsfarmakokinetiske analysene.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført basert på tidligere nyrefunksjonsdata fra pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), og inkluderte totalt 441 pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 90 ml/minutt), 621 med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 90 og ≥ 60 ml/minutt), 523 med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 60 og ≥ 30 ml/minutt) og 27 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (CrCl < 30 ml/minutt). Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført. Det er lite sannsynlig at endringer i leverfunksjon vil påvirke eliminasjon av daratumumab da IgG1-molekyler som daratumumab ikke metaboliseres i lever.

Fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), og inkluderte totalt 1 404 pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ øvre normalgrense [ULN]), 189 med lett nedsatt leverfunksjon (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og 8 pasienter med moderat (TB > 1,5 x til 3,0 x ULN, n = 7) eller alvorlig (TB > 3,0 x ULN, n = 1) nedsatt leverfunksjon. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og de med normal leverfunksjon.

Rase

Basert på fire individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-4), var eksponeringen for daratumumab lik hos hvite (n = 1 371) og ikke-hvite (n = 242) forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske data er hentet fra studier med daratumumab hos sjimpanser og med et surrogat anti-CD38-antistoff hos cynomolgusaper. Ingen studier av kronisk toksisitet er blitt utført.

Karsinogenitet og mutagenitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å fastslå daratumumabs karsinogene potensial.

Reproduksjonstoksikologi

Ingen dyrestudier er blitt utført for å evaluere mulige effekter av daratumumab på reproduksjon eller utvikling.

Fertilitet

Ingen dyrestudier er blitt utført for å bestemme mulige effekter på fertilitet hos hanner eller hunner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
L-metionin
Polysorbat 20
Sorbitol (E420)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

3 år.

Etter fortynning

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke metode for åpning/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, som ikke må være lenger enn 24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2 °C - 8 °C) beskyttet mot lys, etterfulgt av 15 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) og rombelysning. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsførsegling med flip-off lokk inneholdende 100 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

20 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsførsegling med flip-off lokk inneholdende 400 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

DARZALEX leveres også som en startpakke inneholdende 11 hetteglass: (6 x 5 ml hetteglass + 5 x 20 ml hetteglass).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Tilbered infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk som følger:

- Beregn dose (mg), totalvolum (ml) av DARZALEX-oppløsning og antall DARZALEX-hetteglass basert på pasientens vekt.
- Sjekk at DARZALEX-oppløsningen er fargeløs til gul. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.
- Ved hjelp av aseptisk teknikk, ta ut et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra infusjonsposen/holderen tilsvarende nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning.
- Trekk opp nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning og fortynn til riktig volum ved å tilsette det til en infusjonspose/holder inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.2). Infusjonsposen/holderen skal være laget av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE). Fortynn ved aseptiske betingelser. Kast eventuell ubrukt væske som er igjen i hetteglasset.
- Vend posen/holderen forsiktig for å blande oppløsningen. Ikke rist.
- Inspiser parenterale legemidler visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Den fortynnete oppløsningen kan utvikle svært små, gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler siden daratumumab er et protein. Skal ikke brukes hvis synlige ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
- Da DARZALEX ikke inneholder konserveringsmiddel, skal fortynnete oppløsninger administreres innen 15 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) og rombelysning.
- Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan den fortynnete oppløsningen oppbevares før administrasjon i inntil 24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2 °C - 8 °C) og beskyttet mot lys. Skal ikke fryses. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.
- Administrer den fortynnete oppløsningen ved intravenøs infusjon ved hjelp av et infusjonssett utstyrt med flow-regulator og sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende polyetersulfon (PES) slangefilter (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Det skal brukes infusjonssett av polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- DARZALEX skal ikke infunderes i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.
- Ikke anvendt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 6. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1 800 mg daratumumab (120 mg daratumumab per ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigen, som produseres i en mammalsk cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert hetteglass med 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 735,1 mg sorbitol (E420).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Myelomatose

DARZALEX er indisert:

- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller med bortezomib, melfalan og prednison til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
- i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, eller bortezomib og deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.
- i kombinasjon med pomalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått én tidligere behandling inneholdende en proteasomhemmer og lenalidomid, og var lenalidomidrefraktære, eller som har fått minst to tidligere behandlinger som inkluderte lenalidomid og en proteasomhemmer, og har hatt sykdomsprogresjon ved eller etter siste behandling (se pkt. 5.1).
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling.

Lettkjede (AL) amyloidose

DARZALEX er indisert i kombinasjon med syklofosfamid, bortezomib og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert systemisk AL amyloidose.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

DARZALEX subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon, med angitt dosering.

DARZALEX skal administreres av helsepersonell, og første dose skal administreres i et miljø med tilgjengelige ressurser for resuscitering.

Det er viktig å sjekke hetteglassetiketten for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dose gis til pasienten som foreskrevet.

Til pasienter som får daratumamab intravenøs formulering, kan DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon brukes som et alternativ til intravenøs daratumumabformulering med oppstart ved neste planlagte dose.

Det skal gis pre- og post-injeksjonsbehandling for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) med daratumumab. Se nedenfor "Anbefalte samtidige legemidler" og pkt. 4.4.

Dosering

Myelomatose

Doseringsplan i kombinasjon med lenalidomid og deksametason eller pomalidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) og ved monoterapi

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (Rd), pomalidomid og deksametason (Pd) (doseringsregime med 4-ukers syklus) og ved monoterapi

Uke	Plan
Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
Uke 9 til 24 ^a	hver andre uke (totalt 8 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år).

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (6-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 2.

Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (VMP), doseringsregime med 6-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 6	hver uke (totalt 6 doser)
Uke 7 til 54 ^a	hver tredje uke (totalt 16 doser)
Fra og med uke 55 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

Bortezomib gis to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen, etterfulgt av **én gang** i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser. For informasjon om VMP-dose og doseringsplan når det gis sammen med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 5.1.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (4-ukers syklusregime) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 3.

Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason ([VTd], doseringsregime med 4-ukers syklus)

Behandlingsfase	Uke	Plan
Induksjon	Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
	Uke 9 til 16 ^a	hver andre uke (totalt 4 doser)
Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uke 1 til 8 ^b	hver andre uke (totalt 4 doser)

^a Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^b Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i syklus 1 og 2, og 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) i syklus 3-4. Deksametason 20 mg skal gis på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib og deksametason (3-ukers syklusregime)

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 4.

Tabell 4: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib og deksametason (Vd) (doseringsregime med 3-ukers syklus)

Uke	Plan
Uke 1 til 9	hver uke (totalt 9 doser)
Uke 10 til 24 ^a	hver tredje uke (totalt 5 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^b	hver fjerde uke

^a Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.

^b Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 syklusene med bortezomibbehandling eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter som er > 75 år, undervektige (BMI < 18,5), har dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

AL amyloidose

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (4-ukers syklusregimer)

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 5.

Tabell 5: Doseringsplan for DARZALEX ved AL amyloidose i kombinasjon med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (IVCd; doseringsregime med 4-ukers syklus)^a

Uke	Plan
Uke 1 til 8	hver uke (totalt 8 doser)
Uke 9 til 24 ^b	hver andre uke (totalt 8 doser)
Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon ^c	hver fjerde uke

^a I den kliniske studien ble DARZALEX gitt til sykdomsprogresjon eller i maksimalt 24 sykluser (~ 2 år) fra første dose med studiebehandling.

^b Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

^c Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

For dose og doseringsplan for legemidler som gis sammen med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, se pkt. 5.1 og tilhørende preparatomtaler.

Glemt dose

Dersom en planlagt dose av DARZALEX ikke gis, skal dosen gis så snart som mulig og doseringsplanen justeres deretter, slik at behandlingsintervallet opprettholdes.

Dosemodifisering

Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Doseutsettelse kan være nødvendig for at blodcelletallet skal normaliseres ved hematologisk toksisitet (se pkt. 4.4). For informasjon om legemidler som gis i kombinasjon med DARZALEX, se tilhørende preparatomtaler.

I kliniske studier var det ikke behov for endring av hastighet eller dose av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon for å håndtere IRR.

Anbefalte samtidige legemidler

Pre-injeksjonsbehandling

Pre-injeksjonsbehandling (oralt eller intravenøst) for å redusere risikoen for IRR skal gis til alle pasienter 1-3 timer før hver administrering av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, som følger:

- Kortikosteroid (med lang eller middels virketid)
 - Monoterapi:

Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig. Etter andre injeksjon kan dosen av kortikosteroid reduseres til metylprednisolon 60 mg.
 - Kombinasjonsbehandling:

Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver administrering av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon. Når deksametason er det kortikosteroidspesifikke bakgrunnsregimet, vil deksametasondosen i stedet fungere som pre-injeksjonsbehandling på dager med DARZALEX-administrering (se pkt. 5.1). Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med DARZALEX-administrering når pasienter har fått deksametason (eller likeverdig) som en pre-injeksjonsbehandling.
- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1 000 mg).
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller likeverdig).

Post-injeksjonsbehandling

Post-injeksjonsbehandling skal gis for å redusere risikoen for forsinkede IRR, som følger:

- Monoterapi:

Et oralt kortikosteroid (20 mg metylprednisolon eller likeverdig dose av et kortikosteroid med middels eller lang virketid i samsvar med lokal standardbehandling) skal gis på hver av de to dagene etter alle injeksjoner (med oppstart dagen etter injeksjonen).

- **Kombinasjonsbehandling:**
Overvei å gi lave doser av oralt metylprednisolon (≤ 20 mg) eller likeverdig dagen etter DARZALEX-injeksjonen. Hvis et kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. deksametason, prednison) gis dagen etter DARZALEX-injeksjonen, er det imidlertid mulig at det ikke er behov for ytterligere post-injeksjonsbehandling (se pkt. 5.1).

Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første tre injeksjonene, kan post-injeksjonskortikosteroider (unntatt eventuelle kortikosteroider i bakgrunnsregime) seponeres.

I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-injeksjonsbehandling som omfatter bronkodilatorer med kort og lang virketid og inhalasjonssteroider. Dersom pasienten ikke får vesentlige IRR etter de første fire injeksjonene, kan legen velge å seponere inhalert post-injeksjonsbehandling.

Profylakse mot herpes zoster-virusreakivering

Antiviral profylakse skal overveies til forebygging av herpes zoster-virusreakivering.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er dosejustering ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av DARZALEX hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Kroppsvekt (> 120 kg)

Et begrenset antall pasienter med kroppsvekt > 120 kg har blitt undersøkt ved bruk av flat dose (1 800 mg) DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, og effekt hos disse pasientene har ikke blitt fastslått. Ingen dosejustering basert på kroppsvekt kan foreløpig anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

DARZALEX subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon, med angitt dosering. For spesielle forholdsregler før administrering, se pkt. 6.6.

For å unngå tilstopping av nålen, fest den hypoderme injeksjonsnålen eller det subkutane infusjonssettet til sprøyten umiddelbart før injeksjon.

Injiser 15 ml DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i abdomens subkutane vev ca. 7,5 cm til høyre eller venstre for navlen over ca. 3-5 minutter. Ikke injiser DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon andre steder på kroppen, da det ikke foreligger data på dette.

Injeksjonsstedet skal varieres ved påfølgende injeksjoner.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal aldri injiseres i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller arr.

Ta pause eller reduser injeksjonshastigheten dersom pasienten får smerter. Dersom smerten ikke lindres ved reduksjon av injeksjonshastigheten, kan det velges et nytt injeksjonssted på motsatt side av abdomen for å gi resten av dosen.

Under behandling med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon, skal det ikke administreres andre legemidler til subkutan bruk på samme sted som DARZALEX.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon kan forårsake kraftige og/eller alvorlige IRR, inkludert anafylaktiske reaksjoner. I kliniske studier fikk ca. 9 % (74/832) av pasientene en IRR. De fleste IRR oppsto ved første infusjon og var av grad 1-2. IRR som oppsto ved påfølgende injeksjoner ble sett hos 1 % av pasientene (se pkt. 4.8).

Median tid til IRR oppsto etter DARZALEX-injeksjon var 3,2 timer (variasjon 0,15-83 timer). De fleste IRR oppsto på behandlingsdagen. Forsinkede IRR har forekommet hos 1 % av pasientene.

Tegn og symptomer på IRR kan omfatte luftveissymptomer, slik som nesetetthet, hoste, halsirritasjon, allergisk rhinitt, pipende utpust, samt feber, brystmerter, pruritus, frysninger, oppkast, kvalme, hypotensjon og tåkesyn. Alvorlige reaksjoner har forekommet, inkludert bronkospasme, hypoksi, dyspné, hypertensjon, takykardi og øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom) (se pkt. 4.8).

Pasienter skal premediseres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider samt overvåkes og informeres med hensyn til IRR, spesielt under og etter første og andre injeksjon. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller livstruende (grad 4) reaksjon oppstår, skal akuttbehandling iverksettes umiddelbart. DARZALEX-behandling skal seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For å redusere risikoen for forsinket IRR skal orale kortikosteroider gis til alle pasienter etter DARZALEX-injeksjoner (se pkt. 4.2). Pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom kan i tillegg ha behov for post-injeksjonsbehandling for å håndtere luftveiskompplikasjoner. Bruk av post-injeksjonsbehandling (f.eks. bronkodilatorer med kort og lang virketid og inhalasjonssteroider) skal overveies hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom. Dersom øyesymptomer oppstår, skal DARZALEX avbrytes og umiddelbar oftalmologisk evaluering foretas før DARZALEX gjenopptas (se pkt. 4.2).

Nøytropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan øke nøytropeni og trombocytopeni induisert av bakgrunnsterapi (se pkt. 4.8). Komplette blodcelletelling skal foretas regelmessig under behandling i henhold til preparatomtale for bakgrunnsterapier. Pasienter med nøytropeni skal overvåkes for tegn på infeksjon. Det kan være nødvendig å utsette DARZALEX for å oppnå normalisering av blodcelletallet. Hos pasienter med lav kroppsvekt som fikk DARZALEX subkutan formulering ble det observert høyere forekomst av nøytropeni, men dette var ikke forbundet med høyere forekomst av alvorlige infeksjoner. Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Overvei støttebehandling med transfusjoner eller vekstfaktorer.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 som finnes i lave nivåer på erytrocytter, noe som kan medføre positiv indirekte Coombs test. Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste administrering av daratumumab. Man skal være oppmerksom på at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum. Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Pasienter skal typebestemmes og screenes før oppstart av daratumumabbehandling. Fenotyping kan vurderes før oppstart av daratumumabbehandling, avhengig av lokal praksis. Genotyping av erytrocytter påvirkes ikke av daratumumab og kan utføres når som helst.

Ved en planlagt transfusjon skal blodtransfusjonssenteret gjøres oppmerksom på denne interferensen med indirekte antiglobulintester (se pkt. 4.5). Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis.

Interferens med bestemmelse av komplett respons

Daratumumab er et humant IgG-kappa monoklonalt antistoff som kan påvises ved både serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved klinisk overvåkning av endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferensen kan påvirke bestemmelse av komplett respons og sykdomsprogresjon hos enkelte pasienter med IgG-kappa myelomprotein.

Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

Reaktivering av hepatitt B, i noen tilfeller fatal, er rapportert hos pasienter behandlet med DARZALEX. HBV-screening skal foretas hos alle pasienter før oppstart av behandling med DARZALEX.

Pasienter med tegn på positiv HBV-serologi skal overvåkes for kliniske tegn og laboratorietegn på HBV-reaktivering under og i minst seks måneder etter avsluttet DARZALEX-behandling. Pasienter skal håndteres i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer. Hvis klinisk indisert skal det overveies å konsultere en spesialist på hepatittsykdom.

Hos pasienter som utvikler reaktivering av HBV under behandling med DARZALEX, skal behandling med DARZALEX avbrytes og egnet behandling iverksettes. Hos pasienter hvor HBV-reaktiveringen er under tilstrekkelig kontroll skal det diskuteres med leger som har ekspertise innen håndtering av HBV, hvorvidt DARZALEX-behandling skal gjenopptas.

Kroppsvekt (> 120 kg)

Det er fare for redusert effekt av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon hos pasienter med kroppsvekt > 120 kg (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse bør ikke gis dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Daratumumab er et IgG1κ monoklonalt antistoff, så det er lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av

legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen av daratumumab. På grunn av høy affinitet til én spesifikk epitop på CD38, forventes daratumumab ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske undersøkelser med daratumumab intravenøs eller subkutan formulering og lenalidomid, pomalidomid, talidomid, bortezomib, melfalan, prednison, karfilzomib, syklofosfamid og deksametason indikerte ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom daratumumab og disse småmolekylære legemidlene.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med kompatibilitetstesting, inkludert antistoffscreening og kryssmatching (se pkt. 4.4). Metoder for å redusere daratumumabinterferens omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding eller andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative enheter leveres etter alloantistoffer er utelukket eller identifisert ved hjelp av DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan fenotyping eller genotyping også vurderes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

Daratumumab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved sykdomsovervåkning av monoklonale immunglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater for pasienter med IgG-kappa myelomprotein, og påvirke innledende vurdering av komplett respons etter IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*). Hos pasienter med vedvarende svært god partiell respons, der daratumumabinterferens mistenkes, vurder å bruke en validert daratumumabspesifikk IFE-analyse for å skille daratumumab fra eventuelt gjenværende endogent M-protein i pasientens serum, slik at en komplett respons lettere kan fastslås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av daratumumabbehandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av daratumumab hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). DARZALEX er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om daratumumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med DARZALEX skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data til bestemmelse av mulige effekter av daratumumab på fertilitet hos menn eller kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DARZALEX har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Fatigue er imidlertid rapportert hos pasienter som tar daratumumab, og dette skal det tas hensyn til ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad (≥ 20 % av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, influensa, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope.

Sikkerhetsprofilen til DARZALEX subkutan formulering var tilsvarende den til intravenøs formulering med unntak av en lavere IRR-rate. I fase III-studien MMY3012 var nøytropeni den eneste bivirkningen rapportert med ≥ 5 % høyere frekvens for DARZALEX subkutan formulering sammenlignet med intravenøs daratumumab (grad 3 eller 4: hhv. 13 % mot 8 %).

Bivirkningstabell

Tabell 6 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk DARZALEX subkutan formulering eller intravenøs daratumumabformulering.

Data reflekterer eksponering for DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) hos 639 pasienter med myelomatose. Data inkluderer 260 pasienter fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3012), som fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi, og 149 pasienter fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3013), som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (D-Pd). Data reflekterer også tre åpne kliniske studier hvor pasientene fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi (n = 31, MMY1004 og MMY1008) og MMY2040 hvor pasientene fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP, n = 67), lenalidomid og deksametason (D-Rd, n = 65) eller bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd, n = 67). I tillegg reflekterer data eksponering hos 193 pasienter med nydiagnostisert AL amyloidose fra en fase III-studie med aktiv kontroll (AMY3001) hvor pasientene fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (D-VCd).

Sikkerhetsdata reflekterer også eksponering for intravenøs daratumumab (16 mg/kg) hos 2 324 pasienter med myelomatose, inkludert 1 910 pasienter som fikk intravenøs daratumumab i kombinasjon med bakgrunnsregimer og 414 pasienter som fikk intravenøs daratumumab som monoterapi. Bivirkninger etter markedsføring er også inkludert.

Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger hos myelomatose- og AL amyloidosepasienter behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon ^a	Svært vanlige	37	2
	Pneumoni ^a		17	10
	Bronkitt ^a		14	1
	Urinveisinfeksjon	Vanlige	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Covid-19 ^g		7	4
	Cytomegalovirusinfeksjon ^a	Mindre vanlige	< 1	< 1 [#]
	Reaktivering av hepatitt B-virus ^a		< 1	< 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni ^a	Svært vanlige	39	33
	Trombocytopeni ^a		29	17
	Anemi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		11	6
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypogammaglobulinemi ^a	Vanlige	2	< 1 [#]
	Anafylaktisk reaksjon ^b	Sjeldne	-	-
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert appetitt	Svært vanlige	10	1
	Hyperglykemi	Vanlige	6	3
	Hypokalsemi		5	1
	Dehydrering		2	1 [#]
Psykiatriske lidelser	Insomni	Svært vanlige	15	1 [#]
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati	Svært vanlige	26	3
	Hodepine		10	< 1 [#]
	Svimmelhet	Vanlige	9	< 1 [#]
	Parestesi		9	< 1
	Synkope		3	2 [#]
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	Vanlige	3	1
Karsykdommer	Hypertensjon ^a	Vanlige	9	4
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste ^a	Svært vanlige	21	< 1 [#]
	Dyspné ^a		18	2
	Lungeødem ^a	Vanlige	1	< 1
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	29	4
	Forstoppelse		28	1
	Kvalme		22	1 [#]
	Oppkast		14	1 [#]
	Pankreatitt ^a	Vanlige	1	< 1
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Svært vanlige	10	1 [#]
	Pruritus	Vanlige	6	< 1 [#]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Svært vanlige	16	2
	Muskelkramper		11	< 1 [#]
	Artralgi		10	< 1 [#]
	Brystsmerter i muskler og skjelett	Vanlige	6	< 1 [#]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	23	4
	Perifert ødem ^a		22	1
	Feber		21	1
	Asteni		18	2
	Frysninger	Vanlige	8	< 1 [#]

	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^{d,e}		8	0
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner ^c			
	Intravenøs daratumumab ^f	Svært vanlige	39	5
	Subkutan daratumumab ^e	Vanlige	9	1 [#]

[#] Ingen grad 4.

^a Indikerer gruppering av betegnelser.

^b Basert på bivirkninger etter markedsføring.

^c Infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter betegnelser utprøvere har vurdert som relaterte til infusjon/injeksjon av daratumumab.

^d Reaksjoner på injeksjonsstedet omfatter betegnelser utprøvere har vurdert som relaterte til injeksjon av daratumumab.

^e Frekvens basert kun på studier av subkutan daratumumab (n = 832).

^f Frekvens basert kun på studier av intravenøs daratumumab (n = 2 324).

Merknad: Basert på 3 156 pasienter med myelomatose eller AL amyloidose behandlet med intravenøs eller subkutan daratumumab.

^g Insidens er basert på en undergruppe av pasienter som fikk minst én dose studiebehandling fra og med 1. februar 2020 (starten av covid-19-pandemien) i studiene MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

I kliniske studier (monoterapi og kombinasjonsbehandlinger, n = 832) med DARZALEX subkutan formulering var forekomsten av IRR uavhengig av grad 8,2 % ved første injeksjon av DARZALEX (1 800 mg, uke 1), 0,4 % ved injeksjon i uke 2 og 1,1 % ved påfølgende injeksjoner. IRR av grad 3 ble observert hos 0,8 % av pasientene. Ingen pasienter fikk IRR av grad 4.

Tegn og symptomer på IRR kan omfatte luftveissymptomer, slik som nesetetthet, hoste, halsirritasjon, allergisk rhinitt, pipende utpust, samt feber, brystmerter, pruritus, frysninger, oppkast, kvalme, tåkesyn og hypotensjon. Alvorlige reaksjoner har forekommet, inkludert bronkospasme, hypoksi, dyspné, hypertensjon, takykardi og øyebivirkninger (inkludert koroidal effusjon, akutt myopi og akutt vinkelblokkglaukom) (se pkt. 4.4).

Reaksjoner på injeksjonsstedet

I kliniske studier (n = 832) med DARZALEX subkutan formulering, var forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet uavhengig av grad 7,7 %. Det var ingen reaksjoner på injeksjonsstedet av grad 3 eller 4. Den vanligste (> 1 %) reaksjonen på injeksjonsstedet var erytem.

Infeksjoner

Hos pasienter med myelomatose som fikk daratumumab som monoterapi var total forekomst av infeksjoner for DARZALEX subkutan formulering (52,9 %) tilsvarende som intravenøs daratumumab (50,0 %). Infeksjoner av grad 3 eller 4 forekom også med lik frekvens for DARZALEX subkutan formulering (11,7 %) og intravenøs daratumumab (14,3 %). De fleste infeksjoner var håndterbare og medførte sjelden seponering av behandlingen. Pneumoni var den vanligst rapporterte infeksjonen av grad 3 eller 4 på tvers av studiene. I studier med aktiv kontroll forekom seponering av behandling på grunn av infeksjoner hos 1-4 % av pasientene. Fatale infeksjoner var hovedsakelig pneumoni og sepsis.

Hos pasienter med myelomatose som fikk intravenøs daratumumab i kombinasjonsbehandling ble følgende rapportert:

Infeksjoner av grad 3 eller 4:

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studier med nydiagnostiserte pasienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Infeksjoner av grad 5 (fatale):

Studier med residiverende/refraktære pasienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Studier med nydiagnostiserte pasienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Hos pasienter med myelomatose som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjonsbehandling ble følgende rapportert:

Infeksjoner av grad 3 eller 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %

Infeksjoner av grad 5 (fatale): DPd: 5 %, Pd: 3 %

Nøkkel: D = daratumumab; Vd = bortezomib-deksametason; Rd = lenalidomid-deksametason; Pd = pomalidomid-deksametason; VMP = bortezomib-melfalan-prednison; VTd = bortezomib-talidomid-deksametason.

Hos pasienter med AL amyloidose som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjonsbehandling ble følgende rapportert:

Infeksjoner av grad 3 eller 4: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Infeksjoner av grad 5 (fatale): D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Nøkkel: D = daratumumab; VCd = bortezomib-syklofosfamid-deksametason.

Hemolyse

Det foreligger en teoretisk risiko for hemolyse. Kontinuerlig overvåkning for dette sikkerhetssignalet vil bli utført i kliniske studier og sikkerhetsdata etter markedsføring.

Hjertesykdom og AL amyloidoserelatert kardiomyopati

De fleste pasientene i AMY3001 hadde AL amyloidoserelatert kardiomyopati ved baseline (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Hjertesykdom av grad 3 eller 4 forekom hos 11 % av D-VCd-pasientene sammenlignet med 10 % av VCd-pasientene, mens alvorlig hjertesykdom forekom hos 16 % og 13 % av henholdsvis D-VCd- og VCd-pasientene. Alvorlig hjertesykdom som forekom hos ≥ 2 % av pasientene omfattet hjertesvikt (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), hjertestans (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) og atrieflimmer (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Alle D-VCd-pasientene som fikk alvorlig eller fatal hjertesykdom hadde AL amyloidoserelatert kardiomyopati ved baseline. Det skal tas hensyn til lengre median behandlingsvarighet i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen (9,6 måneder vs. 5,3 måneder) ved sammenligning av frekvensen av hjertesykdom i de to behandlingsgruppene. Eksponeringsjusterte insidensrater (antall pasienter med hendelsen per 100 pasientmåneder med risiko) var sammenlignbare i D-VCd-armen og VCd-armen for grad 3 eller 4 hjertesykdom (1,2 vs. 2,3), hjertesvikt (0,5 vs. 0,6), hjertestans (0,1 vs. 0,0) og atrieflimmer (0,2 vs. 0,1).

Ved en median oppfølging på 11,4 måneder var samlet forekomst av dødsfall (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) i studie AMY3001 hovedsakelig forårsaket av AL amyloidoserelatert kardiomyopati i begge behandlingsarmer.

Andre spesielle populasjoner

I fase III-studien MMY3007 som sammenlignet behandling med D-VMP med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt, var sikkerhetsanalyse av undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84), sammenfallende med den totale populasjonen (se pkt. 5.1).

Eldre pasienter

Av de 3 549 pasientene som fikk daratumumab (n = 832 subkutan; n = 2 717 intravenøs) i anbefalt dose, var 38 % i alderen 65 til under 75 år, og 16 % var 75 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekt basert på alder ble observert. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos eldre enn hos yngre pasienter. Blant pasienter med residiverende og refraktær myelomatose (n = 1 976) var de vanligste alvorlige bivirkningene som forekom hyppigere hos eldre (≥ 65 år) pneumoni og sepsis. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt (n = 777), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre (≥ 75 år) pneumoni. Blant pasienter med nydiagnostisert AL amyloidose (n = 193), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre (≥ 65 år) pneumoni.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det foreligger ingen erfaring med overdosering i kliniske studier.

Behandling

Det er intet kjent spesifikt antidot ved overdosering med daratumumab. Ved en eventuell overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, CD38 (differensieringsklynge 38)-hemmere, ATC-kode: L01FC01.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 virker lokalt og kortvarig ved å bryte ned hyaluronan ((HA), et naturlig forekommende glykosaminoglykan som finnes i hele kroppen) i ekstracellulær matriks i subkutan vev, ved å spalte bindingen mellom de to sukkermolekylene (N-acetylglukosamin og glukuronsyre) som utgjør HA. rHuPH20 har en halveringstid i hud på mindre enn 30 minutter. Hyaluronannivået i subkutan vev normaliseres innen 24 til 48 timer på grunn av rask biosyntese av hyaluronan.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et IgG1κ humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes på overflaten av celler ved ulike typer hematologisk malign sykdom, inkludert klonale plasmaceller ved myelomatose og AL amyloidose, samt andre celletyper og vev. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

Det er vist at daratumumab potent hemmer *in vivo*-vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Basert på *in vitro*-studier kan daratumumab medføre immunmediert tumorcelledød via mange effektorfunksjoner. Disse studiene indikerer at daratumumab kan indusere tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoxicitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose ved malign sykdom med CD38-uttrykk. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. Det er også kjent at T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter ble observert i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg verifiserte DNA-sekvensering av T-cellerreseptorer at T-celleklonalitet økte ved daratumumabbehandling, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.

Daratumumab induserte apoptose *in vitro* etter Fc-mediert kryssbinding. I tillegg modulerte daratumumab CD38-relatert enzymatisk aktivitet, noe som hemmet cyklaseenzymaktivitet og

stimulerte hydrolaseaktivitet. Betydningen av disse *in vitro*-effektene ved klinisk bruk og implikasjonene for tumorvekst er ikke godt kjent.

Farmakodynamiske effekter

Naturlige drepercelle (natural killer (NK)) - og T-celletall

Det er kjent at NK-celler uttrykker høye nivåer av CD38 og er følsomme for daratumumabmediert cellyse. Fall i absolutt antall og prosentandel av NK-celler totalt (CD16+CD56+) og aktiverte (CD16+CD56^{dim}) NK-celler i perifert fullblod og benmarg ble observert ved daratumumabbehandling. Baselinenivå av NK-celler viste imidlertid ikke noen sammenheng med klinisk respons.

Immunogenisitet

Hos pasienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med subkutan daratumumab monoterapi og kombinasjonsbehandling i kliniske studier var det færre enn 1 % som utviklet behandlingsrelaterte anti-daratumumabantistoffer.

Hos pasienter med myelomatose og AL amyloidose var forekomsten av behandlingsrelaterte ikke-nøytraliserende anti-rHuPH20-antistoffer 7,3 % (55/750) hos pasienter som fikk enten monoterapi med DARZALEX subkutan formulering eller kombinasjonsbehandling med DARZALEX subkutan formulering. Det virket ikke som anti-rHuPH20-antistoffene påvirket daratumumabeksponeringen. Den kliniske relevansen av utvikling av daratumumab- eller anti-rHuPH20-antistoffer etter behandling med DARZALEX subkutan formulering er ikke kjent.

Klinisk erfaring med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (subkutan formulering)

Monoterapi – residiverende/refraktær myelomatose

MMY3012, en åpen, randomisert, fase III, ikke-inferioritetsstudie, sammenlignet effekt og sikkerhet av behandling med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (1 800 mg) og intravenøs (16 mg/kg) daratumumab hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst 3 tidligere behandlingslinjer, som inkluderte en proteasomhemmer (PI) og et immunmodulerende middel (IMiD), eller som var refraktære overfor både en PI og et IMiD. Behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 522 pasienter ble randomisert: 263 til armen med DARZALEX subkutan formulering og 259 til armen med intravenøs daratumumab. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median pasientalder var 67 år (variasjon: 33-92 år), 55 % var menn og 78 % var kauasiere. Median pasientvekt var 73 kg (variasjon: 29–138 kg). Pasientene hadde i median fått 4 tidligere behandlingslinjer. Totalt 51 % av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), 100 % av pasientene var tidligere behandlet med både PI(er) og IMiD(er), og de fleste pasientene var refraktære overfor en tidligere systemisk behandling, inkludert både PI og IMiD (49 %).

Studien oppfylte det koprimære endepunktet total responsrate (ORR) basert på IMWG-responskriteriene (tabell 7) og maksimal C_{trough} før dosering i syklus 3 dag 1 (se pkt. 5.2).

Tabell 7: Hovedresultater fra studie MMY3012

	Subkutan daratumumab (n = 263)	Intravenøs daratumumab (n = 259)
Primært endepunkt		
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % KI (%)	(35,1 %, 47,3 %)	(31,2 %, 43,3 %)
Responsrateratio (95 % KI) ^b		1,11 (0,89, 1,37)
CR eller bedre, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Partiell respons (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)

Sekundært endepunkt		
Rate av infusjonsrelaterte reaksjoner, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Progresjonsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % KI)	5,59 (4,67, 7,56)	6,08 (4,67, 8,31)
Risikoforhold (95 % KI)		0,99 (0,78, 1,26)

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi < 0,0001 fra Farrington-Manning-test for ikke-inferioritetshypotese.

^c Basert på sikkerhetspopulasjon. P-verdi < 0,0001 fra Cochran-Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

Etter en median oppfølging på 29,3 måneder var median OS 28,2 måneder (95 % KI: 22,8, NE) i armen med DARZALEX subkutan formulering og 25,6 måneder (95 % KI: 22,1, NE) i armen med intravenøs daratumumab.

Sikkerhets- og tolerabilitetsresultater, inkludert for pasienter med lav vekt, var sammenfallende med kjent sikkerhetsprofil for DARZALEX subkutan formulering og intravenøs daratumumab.

Resultater fra modifisert CTSQ, et pasientrapportert spørreskjema som vurderte hvordan pasienten var fornøyd med behandlingen, viste at pasienter som fikk DARZALEX subkutan formulering var mer fornøyde med behandlingen sammenlignet med pasienter som fikk intravenøs daratumumab. Åpne studier er imidlertid utsatt for bias.

Kombinasjonsbehandling ved myelomatose

MMY2040 var en åpen studie som evaluerte effekt og sikkerhet av DARZALEX subkutan formulering 1 800 mg:

- i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor transplantasjon ikke er aktuelt. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen (syklus 1, 8 doser), etterfulgt av én gang i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser (syklus 2-9, 4 doser per syklus). Melfalan 9 mg/m² og prednison 60 mg/m² ble gitt oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ukers syklusene (syklus 1-9). Behandling med DARZALEX subkutan formulering fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (D-Rd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med BMI < 18,5). Behandling med DARZALEX subkutan formulering fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor transplantasjon er aktuelt. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i uke 1 og 2. Lenalidomid ble gitt oralt med 25 mg én gang daglig på dag 1-14, og lavdose deksametason ble gitt med 40 mg/uke i 3-ukers sykluser. Total behandlingsvarighet var 4 sykluser.

Totalt 199 pasienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) ble inkludert. Effekresultater ble fastslått ved computeralgoritme med IMWG-kriterier. Studien oppfylte det primære endepunktet ORR for D-VMP og D-Rd, og det primære endepunktet VGPR eller bedre for D-VRd (se tabell 8).

Tabell 8: Effekresultater fra studie MMY2040

	D-VMP (n = 67)	D-Rd (n = 65)	D-VRd (n = 67)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % KI (%)	(81,3 %, 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %, 99,5 %)
Stringent komplett respons (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplett respons (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Partiell respons (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)

VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % KI (%)	(67,6 %, 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %, 80,6 %)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison, D-Rd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametason, daratumumab = DARZALEX subkutan formulering, KI = konfidensintervall.

^a Basert på behandlede forsøkspersoner.

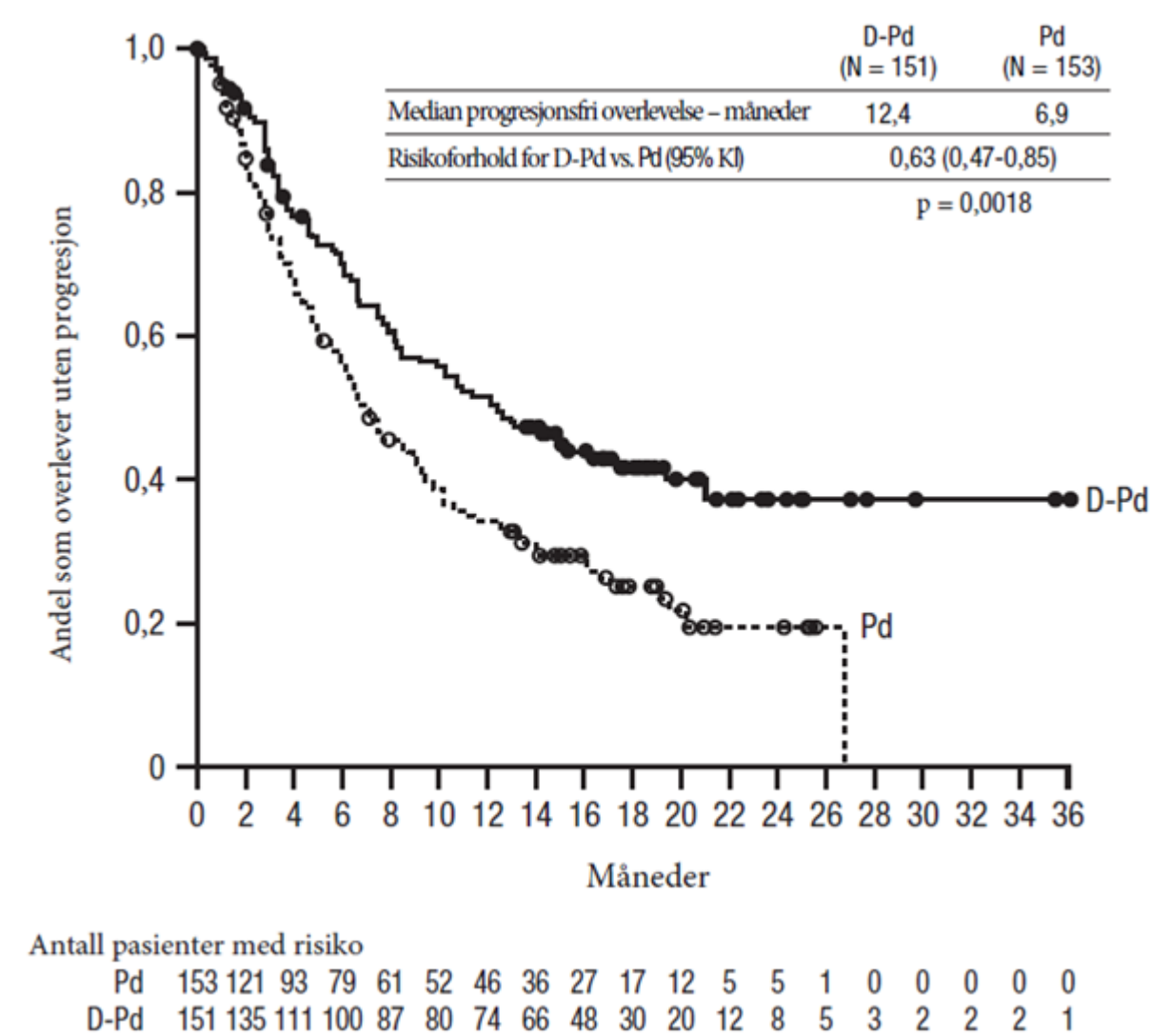
Kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (Pd)

Studie MMY3013 var en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, som sammenlignet behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med pomalidomid og lavdose deksametason (D-Pd) med behandling med pomalidomid og lavdose deksametason (Pd) hos pasienter med myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandlingslinje med lenalidomid og en proteasomhemmer (PI). Pomalidomid (4 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose oral eller intravenøs deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år). På dager med administrering av DARZALEX subkutan formulering ble 20 mg av deksametason-dosen gitt som et pre-administreringslegemiddel og resten ble gitt dagen etter administrering. Hos pasienter på en redusert deksametason-dose ble hele dosen på 20 mg gitt som pre-administreringslegemiddel til DARZALEX subkutan formulering. Dosejusteringer for pomalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 304 pasienter ble randomisert: 151 til D-Pd-armen og 153 til Pd-armen. Pasienter med dokumenterte holdepunkter for sykdomsprogresjon på eller etter siste regime ble inkludert i studien. Pasienter som hadde hatt utslett $\geq$ grad 3 ved tidligere behandling ble ekskludert i henhold til pomalidomids preparatomtale. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median pasientalder var 67 år (variasjon: 35 til 90 år), 18 % var $\geq$ 75 år, 53 % var menn og 89 % var kauasiere. Pasientene hadde i median fått 2 tidligere behandlingslinjer. Alle pasienter hadde tidligere fått behandling med en proteasomhemmer (PI) og lenalidomid, og 56 % av pasientene hadde tidligere fått stamcelletransplantasjon (ASCT). Nittiseks prosent (96 %) av pasientene hadde tidligere fått behandling med bortezomib. De fleste pasientene var refraktære overfor lenalidomid (80 %), en PI (48 %) eller både et immunmodulerende middel og en PI (42 %). Elleve prosent av pasientene hadde fått 1 tidligere behandlingslinje, alle var refraktære overfor lenalidomid og 32,4 % var refraktære overfor både lenalidomid og en PI. Effekt ble evaluert ved progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*).

Ved en median oppfølging på 16,9 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3013 en statistisk signifikant bedring i D-Pd-armen sammenlignet med Pd-armen. Median PFS var 12,4 måneder i D-Pd-armen og 6,9 måneder i Pd-armen (HR [95 % KI]: 0,63 [0,47, 0,85]; p-verdi = 0,0018), som representerer 37 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller død hos pasienter behandlet med D-Pd i forhold til Pd.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3013



En ytterligere planlagt oppfølgingsanalyse av OS ble gjennomført etter en median oppfølging på 39,6 måneder. Da OS var nådd hos 57 %, var median OS 34,4 måneder i D-Pd-armen og 23,7 måneder i Pd-armen (HR [95 % KI]: 0,82 [0,61, 1,11]).

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3013 er presentert i tabell 9 nedenfor.

Tabell 9: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3013^a

	D-Pd (n = 151)	Pd (n = 153)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplett respons (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Partiell respons (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MRD negativrate^c n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % KI (%)	(4,7 %, 14,3 %)	(0,4 %, 5,6 %)
p-verdi ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomid-deksametason, Pd = pomalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test justert for stratifiseringsfaktorer.

^c MRD negativrate er basert på "Intent-to-treat"-populasjonen og en grenseverdi på 10^{-5} .

^d p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1 måned (variasjon: 0,9 til 9,1 måneder) i D-Pd-gruppen og 1,9 måneder (variasjon: 0,9 til 17,3 måneder) i Pd-gruppen. Median responsvarighet var ikke nådd i D-Pd-gruppen (variasjon: 1 til 34,9+ måneder) og var 15,9 måneder (variasjon: 1+ til 24,8 måneder) i Pd-gruppen.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib, syklofosfamid og deksametason hos pasienter med AL amyloidose

Studie AMY3001, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (D-VCd) med behandling med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (VCd) alene hos pasienter med nydiagnostisert systemisk AL amyloidose. Randomisering ble stratifisert etter AL amyloidose hjertestadiumsystem (*Cardiac Staging System*), land som vanligvis tilbyr autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) til pasienter med AL amyloidose samt nyrefunksjon.

Alle pasienter inkludert i studie AMY3001 hadde nydiagnostisert AL amyloidose med minst ett affisert organ, målbar hematologisk sykdom, hjertestadium I-IIIa (basert på europeisk modifisering av Mayo 2004 hjertestadium) og NYHA klasse I-IIIa. Pasienter med NYHA klasse IIIB eller IV ble ekskludert.

Bortezomib (s.c. 1,3 mg/m² kroppsoverflate), syklofosfamid (oralt eller i.v. 300 mg/m² kroppsoverflate, maksimaldose 500 mg), og deksametason (oralt eller i.v. 40 mg eller en redusert dose på 20 mg for pasienter > 70 år eller med kroppsmasseindeks [BMI] < 18,5 eller hypervolemi, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling) ble gitt hver uke på dag 1, 8, 15 og 22 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser. På dager med DARZALEX-dosering ble 20 mg av deksametasondosen gitt som et pre-injeksjonslegemiddel og resten ble gitt dagen etter DARZALEX-administrering. Bortezomib, syklofosfamid og deksametason ble gitt i seks 28-dagers [4-ukers] sykluser i begge behandlingsarmer, mens DARZALEX-behandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon, oppstart av påfølgende behandling eller i maksimalt 24 sykluser (~2 år) fra første dose med studiebehandling. Dosejusteringer for bortezomib, syklofosfamid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

Totalt 388 pasienter ble randomisert: 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. De fleste pasientene (79 %) hadde lambda fri lett kjedesykdom. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 34 til 87 år), 47 % var ≥ 65 år, 58 % var menn, 76 % var kaukasiere, 17 % asiater og 3 % afroamerikanere, 23 % hadde AL amyloidose klinisk hjertestadium I, 40 % hadde stadium II, 35 % hadde stadium IIIa og 2 % hadde stadium IIIB. Alle pasienter hadde ett eller flere affiserte organer, median antall affiserte organer var 2 (variasjon: 1-6) og 66 % av pasientene hadde 2 eller flere affiserte organer. Affisering av vitale organer var: 71 % hjerte, 59 % nyre og 8 % lever. Pasienter med sensorisk perifer nevropati av grad 2 eller smertefull perifer nevropati av grad 1 ble ekskludert. Det primære effektendepunktet var hematologisk komplett respons (HemCR)-rate fastslått ved vurdering fra en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) basert på internasjonale konsensuskriterier. Studie AMY3001 viste en bedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effekteresultater er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10: Effekteresultater fra studie AMY3001^a

	D-VCd (n = 195)	VCd (n = 193)	p-verdi
Hematologisk komplett respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Svært god partiell respons (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	

Partiell respons (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hematologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS), risikoforhold med 95 % KI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd = daratumumab-bortezomib-syklofosfamid-deksametason, VCd = bortezomib-syklofosfamid-deksametason.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c MOD-PFS definert som hematologisk progresjon, betydelig organ (hjerte eller nyre)-forverring eller dødsfall.

^d Nominell p-verdi fra invers sannsynlighetsvekting log-rank test.

Hos respondere var median tid til HemCR 60 dager (variasjon: 8 til 299 dager) i D-VCd-gruppen og 85 dager (variasjon: 14 til 340 dager) i VCd-gruppen. Median tid til VGPR eller bedre var 17 dager (variasjon: 5 til 336 dager) i D-VCd-gruppen og 25 dager (variasjon: 8 til 171 dager) i VCd-gruppen. Median varighet av HemCR var ikke nådd i noen av gruppene.

Median oppfølging i studien er 11,4 måneder. Median betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS) var ikke nådd hos pasienter i noen av gruppene.

Data for totaloverlevelse (OS) var ikke klare. Totalt 56 dødsfall ble observert [n = 27 (13,8 %) i D-VCd- vs. n = 29 (15 %) i VCd-gruppen].

Klinisk erfaring med daratumumab konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (intravenøs formulering)

Nydiagnostisert myelomatose

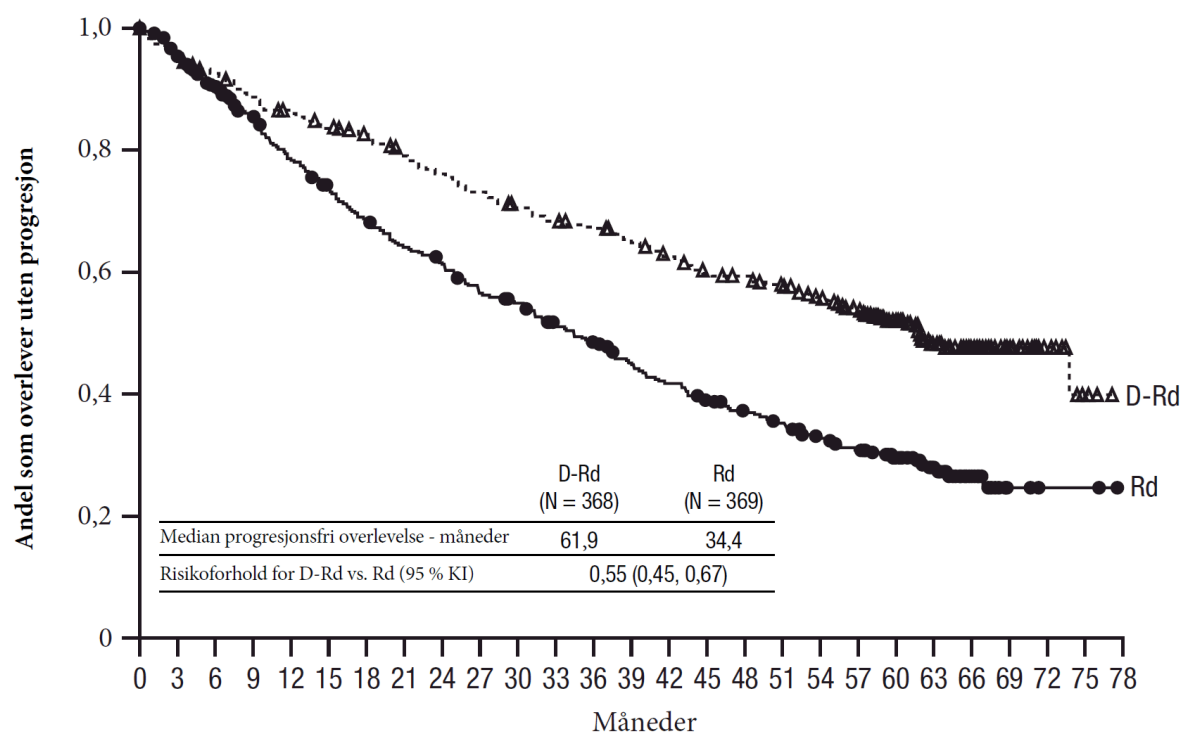
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid og deksametason hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3008, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose oral eller intravenøs deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med kroppsmasseindeks [BMI] < 18,5). På dager med intravenøs daratumumabinfusjon ble deksametason dosen gitt som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 737 pasienter ble randomisert: 368 til DRd-armen og 369 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 73 år (variasjon: 45-90 år) og 44 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (92 %), menn (52 %), 34 % hadde en ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) funksjonsskår på 0. Førtini komma fem prosent hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 17 % hadde en ECOG funksjonsskår på ≥ 2. Tjuesju prosent hadde ISS (*International Staging System*)-stadium I, 43 % hadde ISS-stadium II og 29 % hadde ISS-stadium III. Effekt ble evaluert ved progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på IMWG-kriteriene (*International Myeloma Working Group*) og totaloverlevelse (OS).

Ved en median oppfølging på 28 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3008 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (risikoforhold [HR] = 0,56; 95 % KI: 0,43, 0,73; p < 0,0001), som representerer 44 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % KI: 0,45, 0,67).

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3008

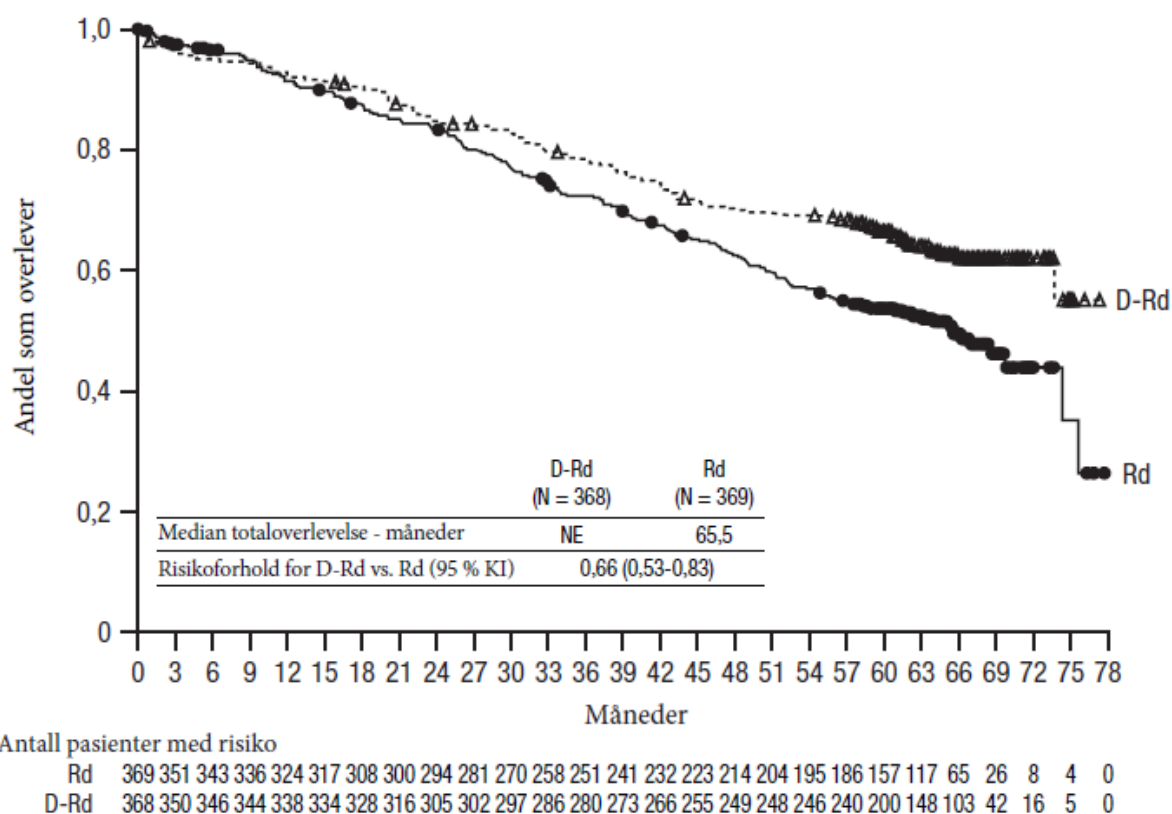


Antall pasienter med risiko

Rd	369	333	307	280	255	237	220	205	196	179	172	156	147	134	124	114	106	99	88	81	64	47	20	4	2	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	246	237	232	223	211	200	197	188	177	165	132	88	65	28	11	3	0

Ved en median oppfølging på 56 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % KI: 0,53, 0,86; p = 0,0013). Resultater fra en oppdatert OS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS ble ikke nådd i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % KI: 0,53, 0,83).

Figur 3: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3008



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008 er presentert i tabell 11 nedenfor.

Tabell 11: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008^a

	DRd (n = 368)	Rd (n = 369)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplett respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Svært god partiell respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partiell respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-verdi ^b	< 0,0001	
MRD negativrate ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % KI (%)	(19,9 %, 28,9 %)	(4,9 %, 10,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,04 (2,55, 6,39)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for ikke-stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1,05 måneder (variasjon: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (variasjon: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Median

responsvarighet var ikke nådd i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % KI: 30,8, kan ikke anslås) i Rd-gruppen.

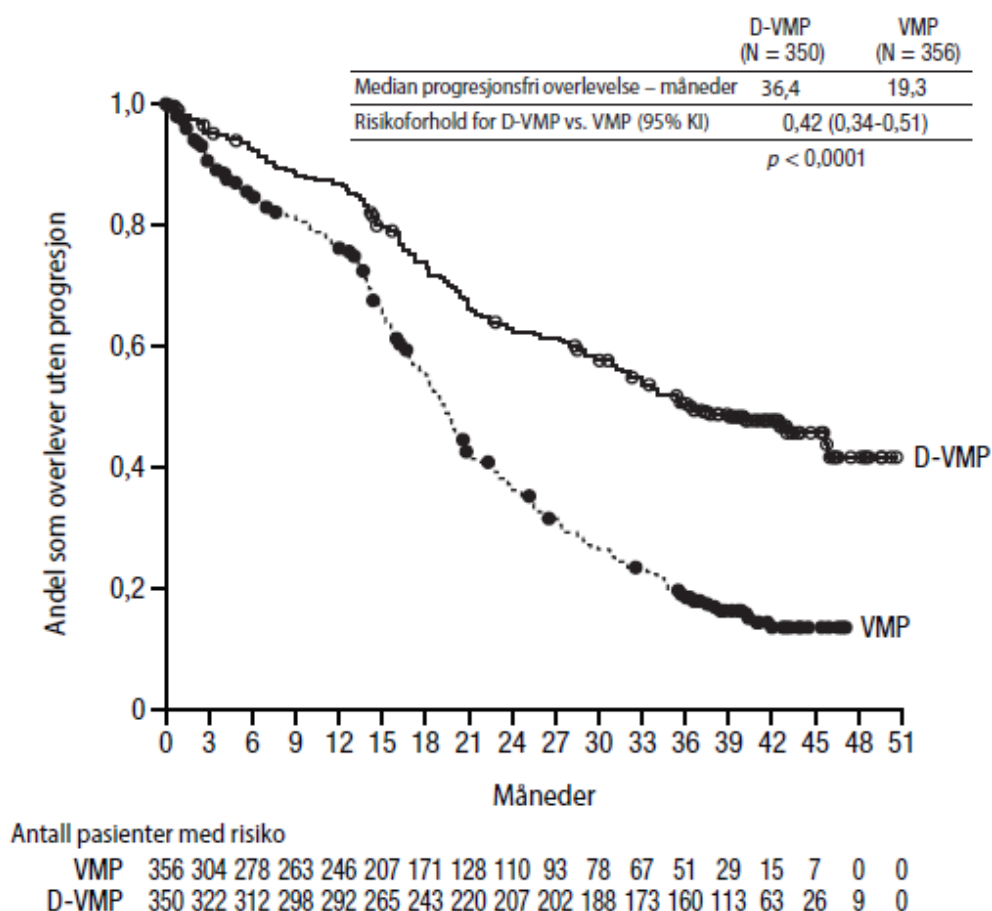
Kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Studie MMY3007, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ukers syklusen (syklus 1, 8 doser), etterfulgt av én gang i uken i uke 1, 2, 4 og 5 i ytterligere åtte 6-ukers sykluser (syklus 2-9, 4 doser per syklus). Melfalan 9 mg/m² og prednison 60 mg/m² ble gitt oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ukers syklusene (syklus 1-9). Intravenøs daratumumabbehandling fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 706 pasienter ble randomisert: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 71 år (variasjon: 40-93 år) og 30 % av pasientene var ≥ 75 år. De fleste pasientene var hvite (85 %), kvinner (54 %), 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 50 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1 og 25 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Pasientene hadde IgG/IgA/lett kjede myelom i henholdsvis 64 %/22 %/10 % av tilfellene, 19 % hadde sykdom i ISS-stadium I, 42 % hadde ISS-stadium II, 38 % hadde ISS-stadium III og 84 % hadde standardrisiko cytogenetikk. Effekt ble evaluert ved PFS basert på IMWG-kriteriene og totaloverlevelse (OS).

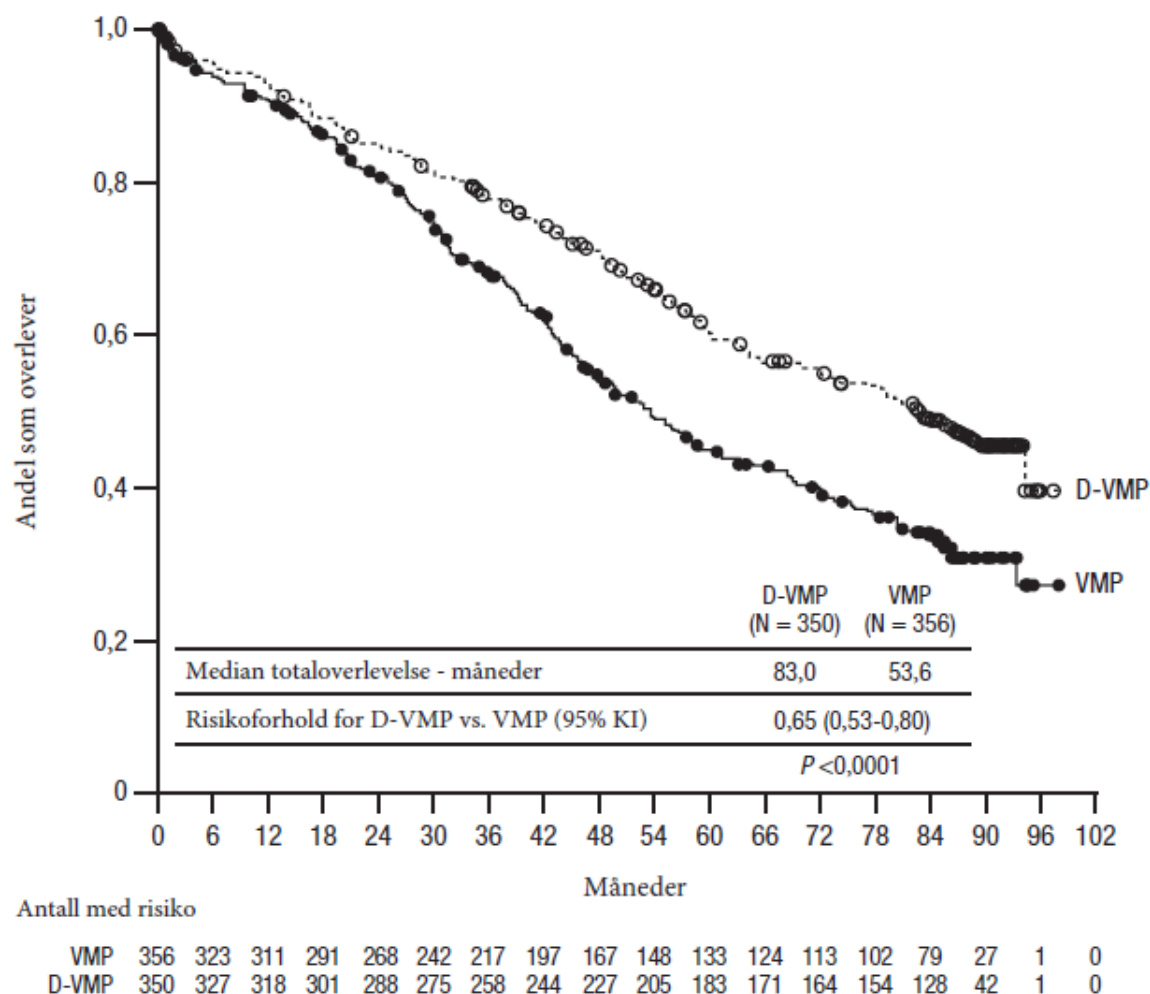
Ved en median oppfølging på 16,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3007 en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65; p < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 40 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % KI: 0,34, 0,51; p < 0,0001), som representerer 58 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med D-VMP.

Figur 4: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3007



Etter en median oppfølging på 40 måneder, har D-VMP vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med VMP-armen (HR = 0,60; 95 % KI: 0,46, 0,80; $p = 0,0003$), som representerer 40 % reduksjon i risiko for dødsfall i D-VMP-armen. Etter en median oppfølging på 87 måneder var median OS 83 måneder (95 % KI: 72,5, NE) i D-VMP-armen og 53,6 måneder (95 % KI: 46,3, 60,9) i VMP-armen.

Figur 5: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3007



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 er presentert i tabell 12 nedenfor.

Tabell 12: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007^a

	D-VMP (n = 350)	VMP (n = 356)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-verdi ^b	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplett respons (CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiell respons (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD negativrate (95 % KI) ^c (%)	22,3 (18,0, 27,0)	6,2 (3,9, 9,2)
Oddsforhold med 95 % KI ^d	4,36 (2,64, 7,21)	
p-verdi ^e	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison, VMP = bortezomib-melfalan-prednison, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

^e p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 0,79 måneder (variasjon: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (variasjon: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Median

responsvarighet ble ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (variasjon: 18,4, kan ikke anslås) i VMP-gruppen.

En undergruppeanalyse ble utført for pasienter som var minst 70 år, eller 65-69 år med ECOG funksjonsskår på 2, eller yngre enn 65 år med signifikant komorbiditet eller ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effekteresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I denne undergruppen ble median PFS ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % KI: 0,42, 0,75; p < 0,0001). Total responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhetsresultatene i denne undergruppen var sammenfallende med den totale populasjonen. I tillegg var sikkerhetsanalyse for undergruppen av pasienter med en ECOG funksjonsskår på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også sammenfallende med den totale populasjonen.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon er aktuelt (ASCT)

Studie MMY3006 er en todelt, åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll. Del 1 sammenlignet induksjons- og konsolideringsbehandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (D-VTd) med behandling med bortezomib, talidomid og deksametason (VTd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT var aktuelt. Behandlingens konsolideringsfase startet minst 30 dager etter ASCT, når pasienten var tilstrekkelig restituert og engraftment var fullført. I del 2 ble forsøkspersoner med minst en partiell respons (PR) ved dag 100 etter transplantasjon randomisert på nytt i forholdet 1:1, til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller kun observasjon. Kun resultater fra del 1 er beskrevet i det følgende.

Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 28-dagers (4-ukers) induksjonsbehandlingssykluser (syklus 1-4) og to konsolideringssykluser (syklus 5 og 6) etter ASCT etter syklus 4. Talidomid ble gitt oralt i en dose på 100 mg daglig i de seks bortezomibsyklusene. Deksametason (oralt eller intravenøst) ble gitt i en dose på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 av syklus 1 og 2, 40 mg på dag 1-2 og 20 mg påfølgende doseringsdager (dag 8, 9, 15, 16) av syklus 3-4. Deksametason 20 mg ble gitt på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i syklus 5 og 6. På dager med intravenøs daratumumabinfusjon ble deksametasondosen gitt intravenøst som en pre-infusjonsbehandling. Dosejusteringer for bortezomib, talidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

Totalt 1 085 pasienter ble randomisert: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 58 år (variasjon: 22 til 65 år). Alle pasienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år og 16 % var yngre enn 50 år. Det var flest menn (59 %), 48 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 42 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1, og 10 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Førti prosent (40 %) hadde sykdom i ISS-stadium I, 45 % hadde ISS-stadium II og 15 % hadde ISS-stadium III.

Effekt ble evaluert ved stringent komplett respons (sCR)-rate ved dag 100 etter transplantasjon og PFS.

Tabell 13: Effekteresultater fra studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	p-verdi^b
Responsvurdering ved dag 100 etter transplantasjon			
Stringent komplett respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	

MRD negativitet ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(59,5 %, 67,8 %)	(39,3 %, 47,8 %)	
Oddsforhold med 95 % KI ^e	2,27 (1,78, 2,90)		
MRD negativitet i kombinasjon med CR eller bedre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % KI (%)	(29,7 %, 37,9 %)	(16,6 %, 23,5 %)	
Oddsforhold med 95 % KI ^e	2,06 (1,56, 2,72)		

D-VTd= daratumumab-bortezomib-talidomid-deksametason, VTd = bortezomib-talidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall.

^a Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

^b p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

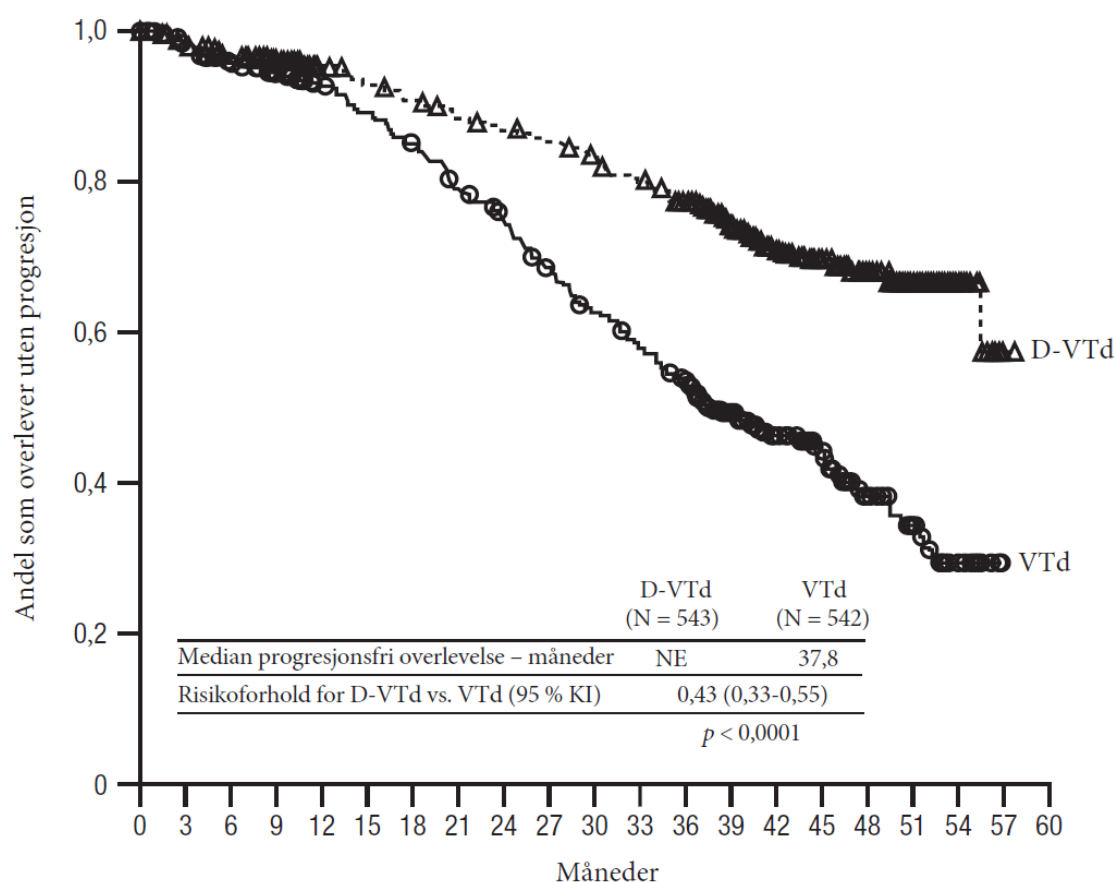
^c Basert på en grenseverdi på 10^{-5} .

^d Uavhengig av respons basert på IMWG.

^e Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

Ved en median oppfølging på 18,8 måneder, viste den primære analysen av PFS hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, ved dato for andre randomisering HR = 0,50; 95 % KI: 0,34, 0,75; p = 0,0005. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 44,5 måneder hvor pasienter som ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab ved andre randomisering ble utelatt, viste HR = 0,43; 95 % KI: 0,33, 0,55; p < 0,0001. Median PFS ble ikke nådd i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

Figur 6: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3006



Antall pasienter med risiko

VTd	542	522	499	433	261	250	238	220	206	186	169	156	142	106	80	59	34	24	13	0	0
D-VTd	543	524	507	454	268	259	252	244	239	233	224	216	203	164	121	90	67	45	16	1	0

Residiverende/refraktær myelomatose

Monoterapi:

Klinisk effekt og sikkerhet av intravenøs daratumumab som monoterapi ved behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling, ble påvist i to åpne studier.

I studie MMY2002 fikk 106 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 63,5 år (variasjon: 31 til 84 år), 11 % av pasientene var ≥ 75 år, 49 % var menn og 79 % var kaukasiere. Pasientene hadde i median fått 5 tidligere behandlingslinjer. Åtti prosent av pasientene hadde tidligere fått autolog stamcelletransplantasjon (ASCT). Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og karfilzomib (50 %). Ved baseline var 97 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 95 % var refraktære overfor både en proteasomhemmer (PI) og immunmodulerende middel (IMiD), 77 % var refraktære overfor alkyliserende midler, 63 % var refraktære overfor pomalidomid og 48 % av pasientene var refraktære overfor karfilzomib.

Effektresultater fra den forhåndsdefinerte interimanalysen basert på vurdering av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) er presentert i tabell 14 nedenfor.

Tabell 14: IRC-vurderte effektresultater for studie MMY2002

Effektendepunkt	Intravenøs daratumumab 16 mg/kg n = 106
Total responsrate ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95 % KI (%)	(20,8, 38,9)
Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplett respons (CR) [n]	0
Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiell respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk effektrate (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	7,4 (5,5, NE)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	1 (0,9, 5,6)

¹ Primært effektendepunkt (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).

KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås, MR = minimal respons.

Total responsrate (ORR) i MMY2002 var lik uavhengig av type av tidligere myelombehandling. Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 14,7 måneder, var median OS 17,5 måneder (95 % KI: 13,7, kan ikke anslås).

I studie GEN501 fikk 42 pasienter med residiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab frem til sykdomsprogresjon. Pasientenes medianalder var 64 år (variasjon: 44 til 76 år), 64 % var menn og 76 % var kaukasiere. Pasientene i studien hadde i median fått 4 tidligere behandlingslinjer. Syttifire prosent (74 %) av pasientene hadde tidligere fått ASCT. Tidligere behandlinger omfattet bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og karfilzomib (19 %). Ved baseline var 76 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje, 64 % var refraktære overfor både en PI og IMiD, 60 % var refraktære overfor alkyliserende midler, 36 % var refraktære overfor pomalidomid og 17 % var refraktære overfor karfilzomib.

Den forhåndsdefinerte interimanalysen viste at behandling med daratumumab 16 mg/kg medførte 36 % ORR med 5 % CR og 5 % VGPR. Median tid til respons var 1 (variasjon: 0,5 til 3,2) måneder. Median responsvarighet ble ikke nådd (95 % KI: 5,6 måneder, kan ikke anslås).

Ved oppdatering av overlevelse etter en median oppfølgingsvarighet på 15,2 måneder, var median OS ikke nådd (95 % KI: 19,9 måneder, kan ikke anslås), med 74 % av forsøksåersonene fortsatt i live.

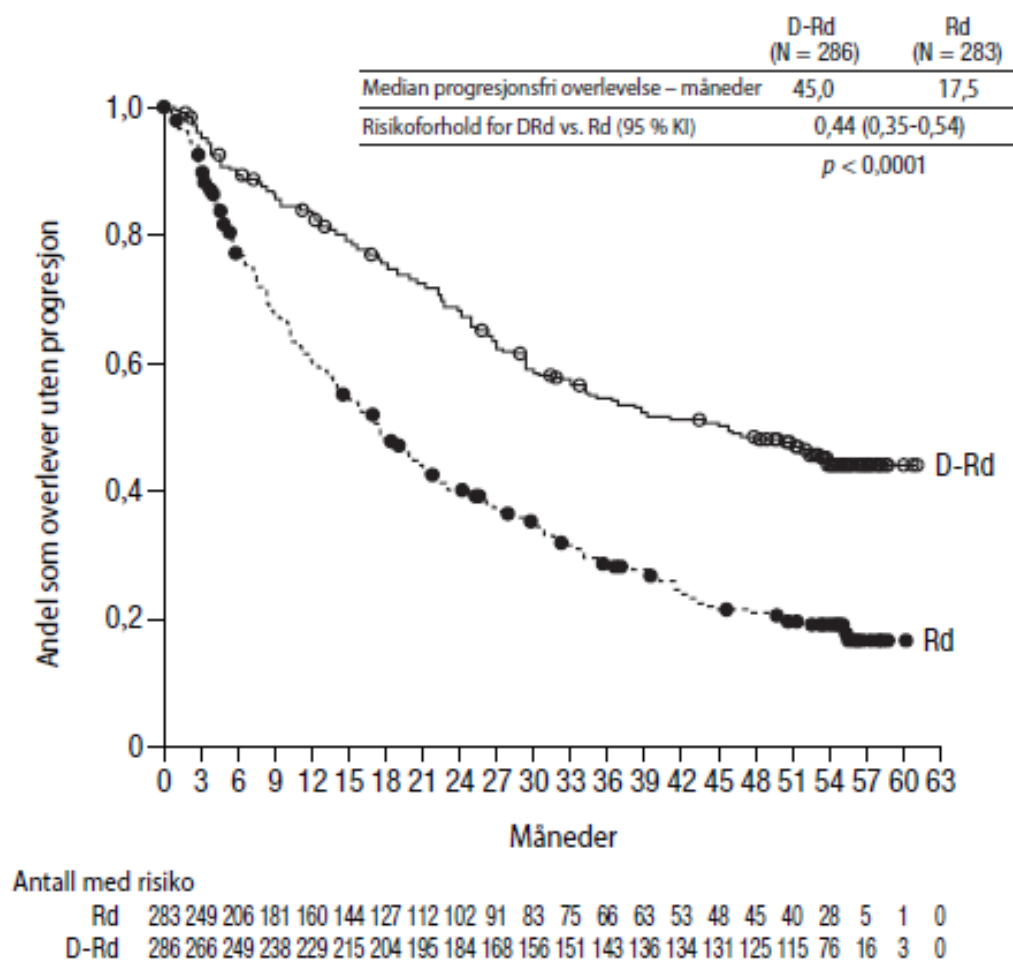
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid

Studie MMY3003, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) mot behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg én gang daglig oralt på dag 1-21 av gjentatte 28-dagers [4-ukers] sykluser) ble gitt sammen med lavdose deksametason 40 mg/uke (eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dager med intravenøs daratumumabinfusjon ble 20 mg av deksametason-dosen gitt som en pre-infusjonsbehandling og resten ble gitt dagen etter infusjonen. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 569 pasienter ble randomisert, 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i intravenøs daratumumab- og kontrollarmen. Median pasientalder var 65 år (variasjon: 34 til 89 år) og 11 % var ≥ 75 år. De fleste pasientene (86 %) hadde tidligere fått en PI, 55 % av pasientene hadde tidligere fått et IMiD, inkludert 18 % av pasientene som hadde fått lenalidomid, og 44 % av pasientene hadde tidligere fått både PI og IMiD. Ved baseline var 27 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Atten prosent (18 %) av pasientene var kun refraktære overfor en PI, og 21 % var refraktære overfor bortezomib. Pasienter som var refraktære overfor lenalidomid ble ekskludert fra studien.

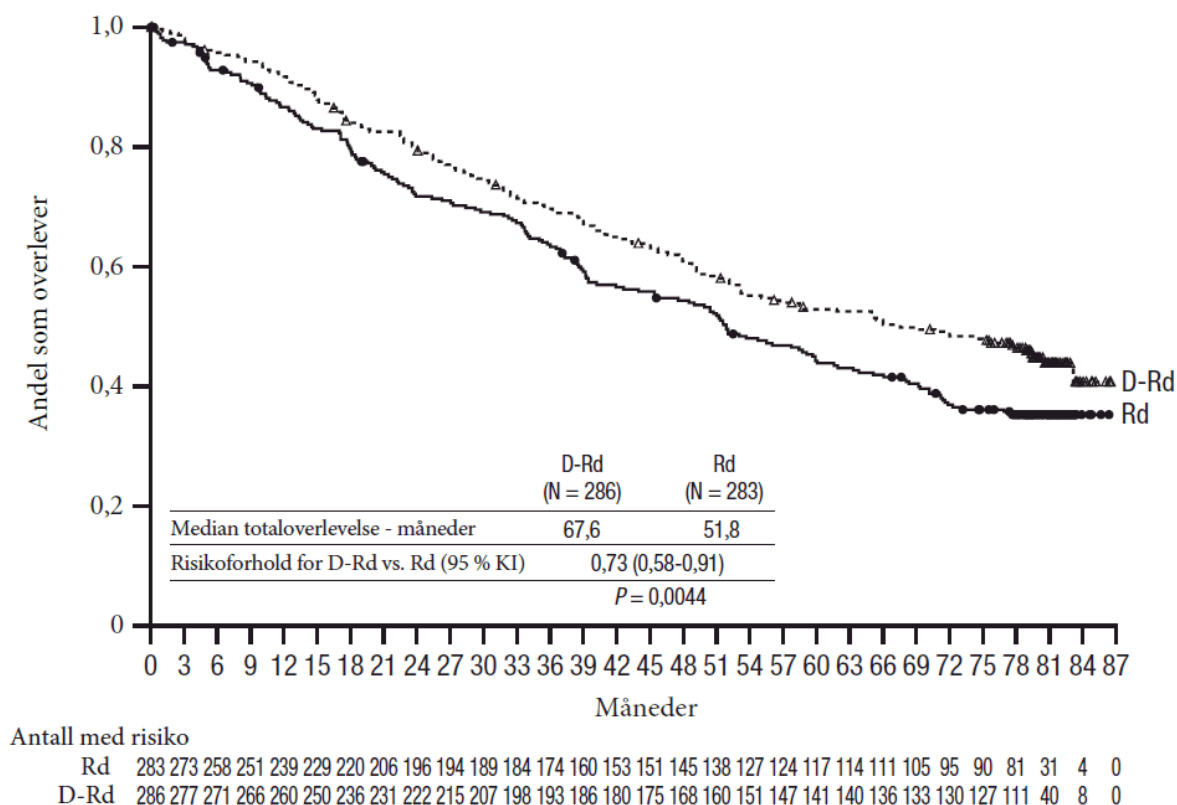
Ved en median oppfølging på 13,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3003 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 55 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % KI: 0,35, 0,54; $p < 0,0001$), som representerer 56 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd (se figur 7).

Figur 7: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3003



Etter en median oppfølging på 80 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,73; 95 % KI: 0,58, 0,91; $p = 0,0044$). Median OS var 67,6 måneder i DRd-armen og 51,8 måneder i Rd-armen.

Figur 8: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3003



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 er presentert i tabell 15 nedenfor.

Tabell 15: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003

Antall pasienter med evaluerbar respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplett respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Svært god partiell respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiell respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Median tid til respons [måneder (95 % KI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativrate (95 % KI) ^b (%)	21,0 (16,4, 26,2)	2,8 (1,2, 5,5)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,31 (4,31, 20,09)	
p-verdi ^d	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-deksametason, Rd = lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DRd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Kombinasjonsbehandling med bortezomib

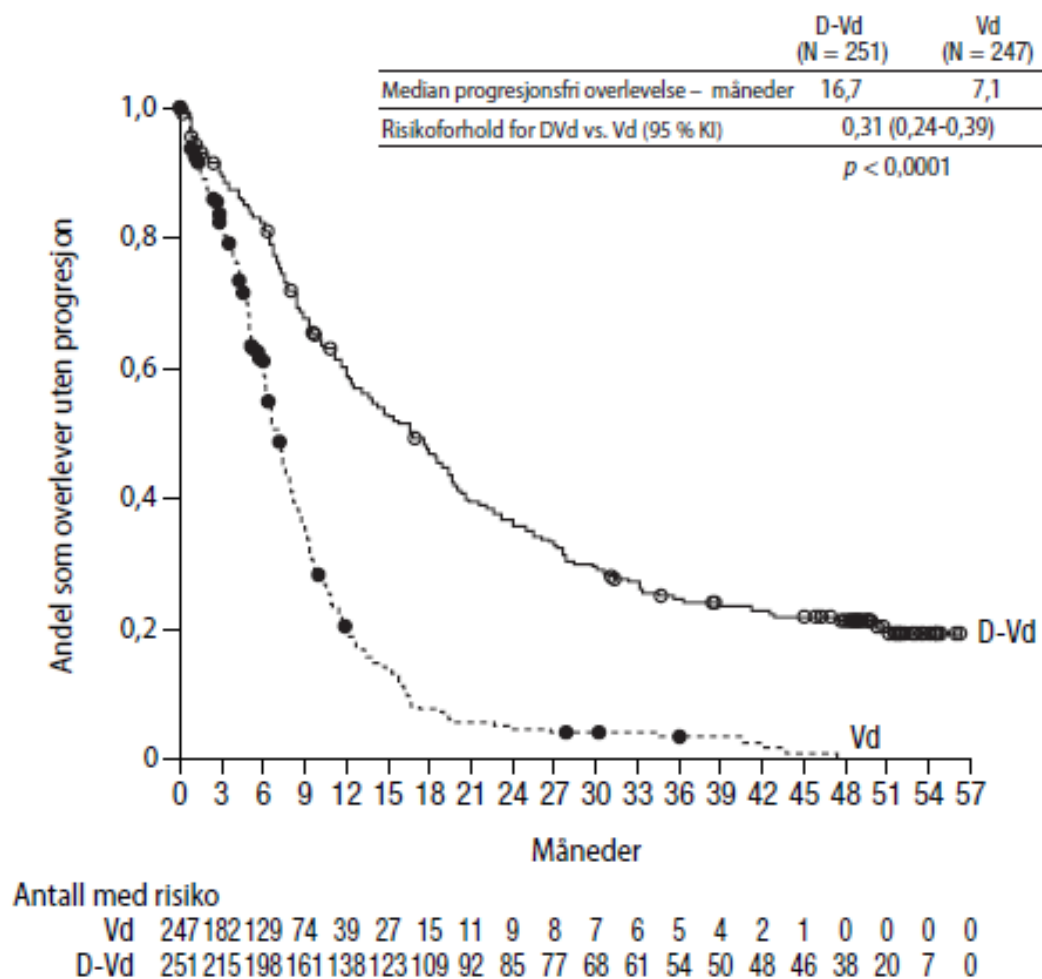
Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m² kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt

oralt i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling. På dagene med intravenøs daratumumabinfusjon gis deksametasondosen på 20 mg som en pre-infusjonsbehandling. Intravenøs daratumumabbehandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Totalt 498 pasienter ble randomisert, 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i intravenøs daratumumab- og kontrollarmen. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 30 til 88 år) og 12 % var ≥ 75 år. Sekstini prosent (69 %) av pasientene hadde tidligere fått en PI (66 % fikk bortezomib), og 76% av pasientene hadde fått et IMiD (42 % fikk lenalidomid). Ved baseline var 32 % av pasientene refraktære overfor forrige behandlingslinje. Trettitre prosent (33 %) av pasientene var kun refraktære overfor et IMiD, og 28 % var refraktære overfor lenalidomid. Pasienter som var refraktære overfor bortezomib ble ekskludert fra studien.

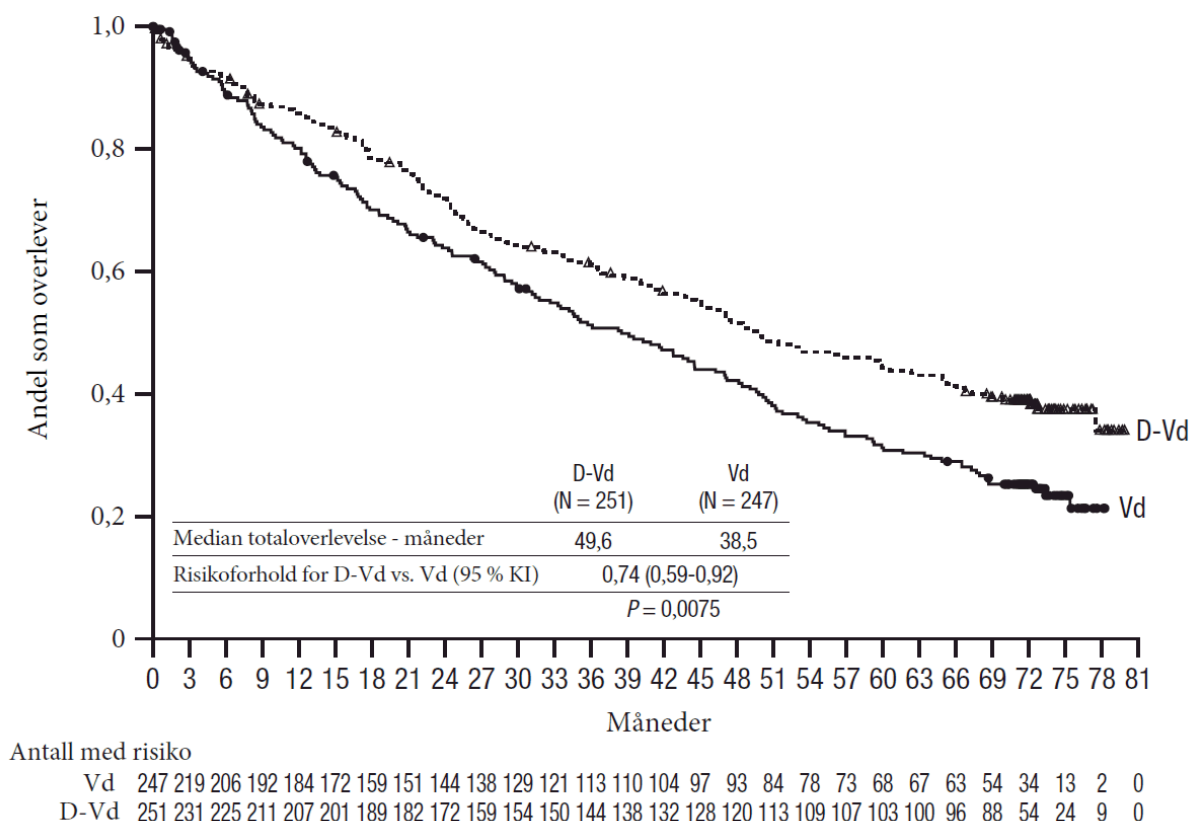
Ved en median oppfølging på 7,4 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3004 en bedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 50 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,31 [0,24, 0,39], p-verdi < 0,0001), som representerer 69 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (se figur 9).

Figur 9: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3004



Etter en median oppfølging på 73 måneder, har DVd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Vd-armen (HR = 0,74; 95 % KI: 0,59, 0,92; $p = 0,0075$). Median OS var 49,6 måneder i DVd-armen og 38,5 måneder i Vd-armen.

Figur 10: Kaplan-Meier kurve for OS i studie MMY3004



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 er presentert i tabell 16 nedenfor.

Tabell 16: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004

Antall pasienter med evaluerbar respons	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-verdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplett respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Svært god partiell respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiell respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativrate (95 % KI) ^b	8,8 % (5,6 %, 13,0 %)	1,2% (0,3 %, 3,5 %)
Oddsforhold med 95 % KI ^c	9,04 (2,53, 32,21)	
p-verdi ^d	0,0001	

DVd = daratumumab-bortezomib-deksametason, Vd = bortezomib-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall, NE = kan ikke anslås.

^a p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

^b Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi 10^{-5} .

^c Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for DVd.

^d p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

Hjertets elektrofysiologi

Daratumumab er et stort protein med liten sannsynlighet for direkte ionekanalinteraksjoner. Daratumumabs effekt på QTc-tiden ble evaluert i en åpen studie med 83 pasienter (studie GEN501) med residiverende og refraktær myelomatose etter daratumumabinfusjoner (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerte ingen stor økning i gjennomsnittlig QTcF-tid (dvs. over 20 ms) ved C_{max} for daratumumab.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med DARZALEX i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter med myelomatose viste daratumumabeksponeringen i en monoterapistudie etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX subkutan formulering (hver uke i 8 uker, hver andre uke i 16 uker, deretter hver måned) sammenlignet med 16 mg/kg intravenøs daratumumab med samme doseringsplan, ikke-inferioritet for det koprime endepunktet maksimal C_{trough} (syklus 3 dag 1 før dosering), med gjennomsnitt $\pm$ SD på 593 ± 306 mikrogram/ml sammenlignet med 522 ± 226 mikrogram/ml for intravenøs daratumumab, med en geometrisk gjennomsnittsratio på 107,93 % (90 % KI: 95,74-121,67).

I en kombinasjonsstudie, AMY3001, hos pasienter med AL amyloidose, var maksimal C_{trough} (syklus 3 dag 1 før dosering) tilsvarende som ved myelomatose med gjennomsnitt $\pm$ SD på 597 ± 232 mikrogram/ml etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX subkutan formulering (hver uke i 8 uker, hver andre uke i 16 uker, deretter hver måned).

Etter den anbefalte dosen på 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon økte maksimal konsentrasjon (C_{max}) 4,8 ganger og total eksponering ($AUC_{0-7 \text{ dager}}$) økte 5,4 ganger fra første dose til siste ukentlige dose (8. dose). Høyeste trough-konsentrasjon for DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon ses vanligvis på slutten av perioden med ukentlig dosering ved både monoterapi og kombinasjonsbehandling.

Hos pasienter med myelomatose tilsvarte simulerte trough-konsentrasjoner etter 6 ukentlige doser med 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i kombinasjonsbehandling 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi.

Hos pasienter med myelomatose var daratumumabeksponeringen i en kombinasjonsstudie med pomalidomid og deksametason (studie MMY3013) tilsvarende som ved monoterapi, med maksimal C_{trough} (syklus 3 dag 1 før dosering) gjennomsnitt $\pm$ SD på 537 ± 277 mikrogram/ml etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (hver uke i 8 uker, hver andre uke i 16 uker, deretter hver måned).

Absorpsjon og distribusjon

I den anbefalte dosen på 1 800 mg hos myelomatosepasienter, er absolutt biotilgjengelighet av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon 69 %, med en absorpsjonshastighet på $0,012 \text{ timer}^{-1}$, og maksimal konsentrasjon etter 70 til 72 timer (t_{max}). Ved den anbefalte dosen på 1 800 mg hos AL amyloidosepasienter, ble absolutt biotilgjengelighet ikke anslått, absorpsjonshastighetskonstanten var $0,77 \text{ dager}^{-1}$ (8,31 % CV) med maksimal konsentrasjon etter 3 dager.

Modellbasert gjennomsnittsestimat for distribusjonsvolum er 5,25 liter (36,9 % CV) for det sentrale kompartiment og 3,78 liter for det perifere kompartiment (V_2) ved daratumumab monoterapi, og modellbasert gjennomsnittsestimat for distribusjonsvolum var 4,36 liter (28,0 % CV) for V_1 og 2,80 liter for V_2 når daratumumab ble gitt i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hos myelomatosepasienter. Hos AL amyloidosepasienter er modellbasert estimat for tilsynelatende distribusjonsvolum etter subkutan administrering 10,8 liter (3,1 % CV). Disse resultatene indikerer at daratumumab primært er lokalisert i karsystemet, med begrenset ekstravaskulær vevs distribusjon.

Metabolisme og eliminasjon

Daratumumab har både konsentrasjons- og tidsavhengig farmakokinetikk med parallell lineær og ikke-lineær (mettbar) eliminasjon som kjennetegner målmediert clearance. Gjennomsnittsverdi for clearance av daratumumab anslått ved en populasjonsfarmakokinetisk modell er 4,96 ml/time (58,7 % CV) ved daratumumab monoterapi og 4,32 ml/time (43,5 % CV) når daratumumab gis i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hos myelomatosepasienter. Hos AL amyloidosepasienter er tilsynelatende clearance etter subkutan administrering 210 ml/døgn (4,1 % CV). Modellbasert geometrisk gjennomsnitt for halveringstid ved lineær eliminasjon er 20,4 dager (22,4 % CV) ved daratumumab monoterapi og 19,7 dager (15,3 % CV) når daratumumab blir gitt i kombinasjon med pomalidomid og deksametason hos myelomatosepasienter og 27,5 dager (74,0 % CV) hos AL amyloidosepasienter. For monoterapi- og kombinasjonsregimer oppnås steady-state etter ca. 5 måneder ved dosering hver 4. uke med anbefalt dose og regime (1 800 mg, hver uke i 8 uker, hver 2. uke i 16 uker, deretter hver 4. uke).

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble utført med data for DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi og kombinasjonsbehandling i myelomatosestudier, og anslått farmakokinetisk eksponering er oppsummert i tabell 17.

Tabell 17: Daratumumabeksponering etter administrering av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) eller intravenøs daratumumab (16 mg/kg) monoterapi hos pasienter med myelomatose

Farmakokinetiske parametere	Sykluser	Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil)	Intravenøs daratumumab Median (5-; 95-persentil)
C_{trough} (mikrogram/ml)	Syklus 1, første ukentlige dose	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Syklus 2, siste ukentlige dose (syklus 3 dag 1 C_{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C_{max} (mikrogram/ml)	Syklus 1, første ukentlige dose	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Syklus 2, siste ukentlige dose	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
$AUC_{0-7 \text{ dager}}$ (mikrogram/ml•døgn)	Syklus 1, første ukentlige dose	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Syklus 2, siste ukentlige dose	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

En populasjonsfarmakokinetisk analyse med data for DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som kombinasjonsbehandling hos AL amyloidosepasienter, ble gjennomført med data fra 211 pasienter. Ved den anbefalte dosen på 1 800 mg var anslått daratumumabkonsentrasjon litt høyere, men generelt innenfor samme område, sammenlignet med myelomatosepasienter.

Tabell 18: Daratumumabeksponering etter administrering av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) hos pasienter med AL amyloidose

Farmakokinetiske parametere	Sykluser	Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil)
C_{trough} (mikrogram/ml)	Syklus 1, første ukentlige dose	138 (86; 195)
	Syklus 2, siste ukentlige dose (syklus 3 dag 1 C_{trough})	662 (315; 1 037)
C_{max} (mikrogram/ml)	Syklus 1, første ukentlige dose	151 (88; 226)
	Syklus 2, siste ukentlige dose	729 (390; 1 105)
$AUC_{0-7 \text{ dager}}$ (mikrogram/ml•døgn)	Syklus 1, første ukentlige dose	908 (482; 1 365)
	Syklus 2, siste ukentlige dose	4 855 (2 562; 7 522)

Spesielle populasjoner

Alder og kjønn

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter (33-92 år) som fikk monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger, hadde alder ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til daratumumab. Ingen individuell tilpasning er nødvendig for pasienter basert på alder.

Kjønn hadde en statistisk signifikant effekt på farmakokinetiske parametere hos pasienter med myelomatose, men ikke hos pasienter med AL amyloidose. Litt høyere eksponering ble observert hos kvinner enn menn, men forskjellen i eksponering anses ikke klinisk relevant. Ingen individuell tilpasning er nødvendig for pasienter basert på kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen formelle studier av DARZALEX subkutan formulering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har blitt utført. Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført basert på tidligere nyrefunksjonsdata fra pasienter med myelomatose som fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger hos pasienter med myelomatose eller AL amyloidose. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og de med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen formelle studier av DARZALEX subkutan formulering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon har blitt utført.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført med pasienter med myelomatose som fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger hos pasienter med myelomatose og AL amyloidose. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med normal leverfunksjon og de med lett nedsatt leverfunksjon. Det var svært få pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, så ingen meningsfylte konklusjoner kan gis for disse populasjonene.

Rase

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av pasienter som fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger, var daratumumabeksponeringen lik uavhengig av avstamning.

Kroppsvekt

Administrering av DARZALEX subkutan formulering i en flat dose på 1 800 mg som monoterapi ga adekvat eksponering for alle undergrupper av kroppsvekt. Hos pasienter med myelomatose var gjennomsnittlig sykklus 3 dag 1 C_{trough} 60 % høyere i undergruppen med lav kroppsvekt (≤ 65 kg) og 12 % lavere i undergruppen med høy kroppsvekt (> 85 kg), sammenlignet med intravenøs daratumumab. Hos noen pasienter med kroppsvekt > 120 kg ble det observert enda lavere eksponering, noe som kan resultere i redusert effekt. Denne observasjonen er imidlertid basert på et begrenset antall pasienter.

Hos pasienter med AL amyloidose ble ingen relevante forskjeller i C_{trough} observert basert på kroppsvekt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologiske data er hentet fra studier med daratumumab hos sjimpanser og med et surrogat anti-CD38-antistoff hos cynomolgusaper. Ingen studier av kronisk toksisitet er blitt utført.

Ingen dyrestudier er blitt utført for å fastslå daratumumabs karsinogene potensial.

Ingen dyrestudier er blitt utført for å evaluere mulige effekter av daratumumab på reproduksjon eller utvikling eller for å bestemme mulige effekter på fertilitet hos hanner eller hunner.

Ingen studier av karsinogenitet, gentoksisitet eller fertilitet har blitt utført for rekombinant human hyaluronidase. Det var ingen effekter på reproduksjonsvev og -funksjon og ingen systemisk eksponering for hyaluronidase hos aper gitt 22 000 enheter/kg/uke subkutan (12 ganger høyere enn human dose) i 39 uker. Da hyaluronidase er en rekombinant form av endogen human hyaluronidase, forventes ingen karsinogenitet, mutagenitet eller effekter på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

L-metionin

Polysorbat 20

Sorbitol (E420)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke brukes sammen med andre materialer enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Innenfor holdbarhetstiden kan legemidlet i uåpnet hetteglass oppbevares ved omgivelsestemperatur ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) i en enkeltperiode på opptil 24 timer. Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet, skal det ikke settes tilbake i kjøleskapet (se pkt. 6.6).

Klargjort sprøyte

Kjemisk og fysikalsk stabilitet i sprøyte er vist i 24 timer ved kjøleskapsbetingelser ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$), etterfulgt av opptil 12 timer ved $15\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ og rombelysning. Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke metode for åpning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

15 ml oppløsning i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 1 800 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er kun til engangsbruk og er bruksklar.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal være en klar til opaliserende og fargeløs til gul oppløsning. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er forlikelig med sprøytemateriell av polypropylen og polyetylen, infusjonssett til subkutan bruk av polypropylen, polyetylen og polyvinylklorid (PVC) samt overførings- og injeksjonsnåler av rustfritt stål.

Uåpnet hetteglass

Ta hetteglasset med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon ut av kjøleskapet (2 °C - 8 °C) og la det oppnå omgivelsestemperatur (≤ 30 °C). Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved omgivelsestemperatur og rombelysning i maksimalt 24 timer i originalpakningen for å beskytte mot lys. Unngå direkte sollys. Skal ikke ristes.

Klargjort sprøyte

Klargjør doseringssprøyten under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Etter at DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er overført fra hetteglasset til sprøyten, kan den oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap etterfulgt av opptil 12 timer ved 15 °C - 25 °C og rombelysning (se pkt. 6.3). Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2016
Dato for siste fornyelse: 6. januar 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Irland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av DARZALEX (daratumumab) i hvert medlemsland (MS) skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og utforming av opplæringsmateriell, med sikte på å øke oppmerksomheten rundt den viktige identifiserte risikoen "Interferens med blodtyping (svake antigen (positiv indirekte Coombs test))" og gi veiledning for håndtering av dette.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert MS hvor DARZALEX (daratumumab) markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og pasienter som forventes å foreskrive, utlevere og motta dette legemidlet har tilgang til/får utlevert det følgende.

Opplæringsmateriell for helsepersonell og blodbanker, skal inneholde følgende hovedelementer:

- Veiledning for helsepersonell og blodbanker, for å gi råd om risikoen for interferens med blodtyping og hvordan begrense det;
- Pasientkortet.

Veiledning for helsepersonell og blodbanker skal inneholde følgende hovedelementer:

- Alle pasienter skal typebestemmes og screenes før oppstart av behandling med daratumumab; alternativt kan fenotyping også vurderes;
- Daratumumabmediert positiv indirekte Coombs test (interferens med kryss-matching av blod) kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste legemiddelinfusjon, og derfor skal helsepersonell råde pasienten til å ha med seg pasientkortet inntil 6 måneder etter avsluttet behandling;
- Daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning av antistoffer mot svake antigener i pasientens serum;
- Bestemmelse av pasientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke;
- Interferensreducerende metoder omfatter behandling av erytrocyttreagens med ditiotreitol (DTT) for å bryte daratumumabs binding eller andre lokalt validerte metoder. Da Kells blodgruppesystem også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative enheter leveres etter alloantistoffer er utelukket eller identifisert ved hjelp av DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan genotyping også vurderes;
- Ved behov for en akutt transfusjon kan det gis ikke-kryssmatchede ABO/RhD-kompatible erytrocytter i henhold til lokal blodbankpraksis;
- Ved en planlagt transfusjon skal helsepersonell gjøre blodtransfusjonssenteret oppmerksom på interferensen med indirekte antiglobulintester;
- Henvisning til behovet for å lese preparatomtalen (PO);
- Henvisning til behovet for å gi pasientkortet til pasientene og råde dem til å lese pakningsvedlegget (PV).

Pasientkortet, skal inneholde følgende hovedelementer:

- En advarsel til helsepersonell som til enhver tid behandler pasienten, inkludert i akutsituasjoner, om at pasienten bruker DARZALEX (daratumumab), og at denne behandlingen er forbundet med den viktige identifiserte risikoen interferens med blodtyping (svake antigen) (positiv indirekte Coombs test), som kan foreligge i inntil 6 måneder etter siste legemiddelinfusjon, og en klar henvisning til at pasienten skal fortsette å ha med seg dette kortet inntil 6 måneder etter avsluttet behandling;
- Kontaktopplysninger til den som foreskriver DARZALEX (daratumumab);
- Henvisning til behovet for å lese pakningsvedlegget (PV).

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: For å ytterligere evaluere effekt av subkutan daratumumab i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason til behandling hos voksne pasienter med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL) amyloidose, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn de endelige OS-resultatene fra AMY3001-studien.	Tredje kvartal 2025

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE TIL STARTPAKKE BESTÅENDE AV 11 PAKNINGER (MED BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
daratumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Et hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Startpakke: 11 hetteglass (6 x 5 ml hetteglass + 5 x 20 ml hetteglass)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (100 mg/400 mg) TIL 1 HETTEGLASSKOMPONENT SOM INNERPAKNING/DEL AV EN STARTPAKKE (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
daratumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Et hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, 100 mg/5 ml
1 hetteglass, 400 mg/20 ml
Del av en startpakke, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE (100 mg/400 mg) (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
daratumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Et hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass, 100 mg/5 ml
1 hetteglass, 400 mg/20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

daratumumab

Til intravenøs bruk etter fortynning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning
daratumumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett 15 ml hetteglass inneholder 1 800 mg daratumumab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Skal ikke ristes.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1101/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning
daratumumab
Subkutan bruk
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

15 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning daratumumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får DARZALEX
3. Hvordan DARZALEX gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot

Hva DARZALEX er

DARZALEX er et legemiddel mot kreft, som inneholder virkestoffet daratumumab. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles "monoklonale antistoffer". Monoklonale antistoffer er proteiner som er laget for å gjenkjenne og feste seg til spesifikke mål i kroppen. Daratumumab er laget for å feste seg til spesifikke kreftceller i kroppen din, slik at immunsystemet ditt kan ødelegge kreftcellene.

Hva DARZALEX brukes mot

DARZALEX brukes til voksne som er 18 år eller eldre og har en krefttype som kalles "myelomatose". Dette er kreft i benmargen.

2. Hva du må vite før du får DARZALEX

Du skal ikke få DARZALEX

- dersom du er allergisk overfor daratumumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke DARZALEX hvis det ovennevnte gjelder for deg. Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får DARZALEX hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får DARZALEX.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX gis som en infusjon (drypp) i en blodåre. Før og etter hver infusjon med DARZALEX kommer du til å få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se "Legemidler som gis under behandling med DARZALEX" i avsnitt 3). Disse reaksjonene kan oppstå under infusjonen eller i løpet av 3 dager etter infusjonen.

I noen tilfeller kan du få en alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker eller kløende utslett (elveblest). Noen alvorlige allergiske reaksjoner og andre alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner har medført dødsfall.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene eller relaterte symptomer listet opp i begynnelsen av avsnitt 4.

Dersom du får infusjonsrelaterte reaksjoner kan du trenge andre legemidler, eller det kan være nødvendig å redusere hastigheten eller avbryte infusjonen. Når disse reaksjonene forsvinner eller bedres, kan infusjonen startes igjen.

Det er mest sannsynlig at disse reaksjonene oppstår ved første infusjon. Dersom du har hatt en infusjonsrelatert reaksjon én gang er det mindre sannsynlig at det skjer igjen. Legen kan velge å ikke bruke DARZALEX igjen dersom du får en kraftig infusjonsreaksjon.

Redusert antall blodceller

DARZALEX kan redusere antall hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner, og blodceller som heter blodplater som bidrar til blodlevring. Informer helsepersonell dersom du får symptomer på infeksjon, slik som feber, eller symptomer på redusert antall blodplater, slik som blåmerker eller blødninger.

Blodoverføring

Dersom du trenger blodoverføring vil det bli tatt en blodprøve først for å matche blodtypen din. DARZALEX kan påvirke dette blodprøvesvaret. Informer personen som tar blodprøven om at du får DARZALEX.

Hepatitt B

Inform legene dine dersom du noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon eller muligens har det nå. Dette fordi DARZALEX kan medføre at hepatitt B-virus blir aktive igjen. Legen vil sjekke deg for tegn på denne infeksjonen før, under og i en viss tid etter behandling med DARZALEX. Inform legen umiddelbart dersom du får forverret tretthet eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.

Barn og ungdom

DARZALEX skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette fordi det er ukjent hvordan legemidlet vil påvirke dem.

Andre legemidler og DARZALEX

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet

Snakk med lege før du får DARZALEX dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Du og legen bestemmer om fordelene ved å få legemidlet er større enn risikoen for barnet.

Prevensjon

Kvinner som får DARZALEX skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter behandling.

Amming

Du og legen din avgjør om fordelene av amming er større enn risikoen for barnet ditt. Dette fordi legemidlet kan gå over i morsmelk, og det er ukjent hvordan det vil påvirke barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett etter å ha tatt DARZALEX, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

DARZALEX inneholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du ikke få dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg må du informere legen din, dersom du har medfødt fruktoseintoleranse.

3. Hvordan DARZALEX gis

Hvor mye gis

Legen beregner din dose og doseringsplan for DARZALEX. Dosen av DARZALEX avhenger av din kroppsvekt.

Den vanlige startdosen av DARZALEX er 16 mg per kg kroppsvekt. DARZALEX kan gis alene eller sammen med andre legemidler som brukes til behandling av myelomatose.

Når det gis alene gis DARZALEX som følger:

- én gang i uken de første 8 ukene
- deretter én gang hver 2. uke i 16 uker
- deretter én gang hver 4. uke så lenge tilstanden din ikke forverres.

Når DARZALEX gis sammen med andre legemidler kan legen endre tiden mellom dosene og hvor mange behandlinger du skal få.

Den første uken kan legen gi deg DARZALEX-dosen fordelt på to påfølgende dager.

Hvordan legemidlet gis

Du kommer til å få DARZALEX av en lege eller sykepleier. Det gis som et drypp i en blodåre ("intravenøs infusjon") over flere timer.

Legemidler som gis under behandling med DARZALEX

Du kan få legemidler for å redusere risikoen for å få helvetesild.

Før hver infusjon med DARZALEX kommer du til å få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette kan omfatte:

- legemidler mot en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- legemidler mot betennelse (kortikosteroider)
- legemidler mot feber (som paracetamol).

Etter hver infusjon med DARZALEX kommer du til å få legemidler (som kortikosteroider) for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner.

Personer med pustevansker

Dersom du har pustevansker som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), kommer du til å få legemidler til inhalasjon som bedrer pustevanskene:

- legemidler som bidrar til at luftveiene i lungene holder seg åpne (bronkodilatorer)
- legemidler som reduserer hevelse og irritasjon i lungene (kortikosteroider).

Dersom du får for mye av DARZALEX

Dette legemidlet gis av en lege eller sykepleier. Det er lite sannsynlig, men dersom du får for mye (en overdose) kommer legen til å undersøke deg for bivirkninger.

Dersom du har glemt å møte opp for å få DARZALEX

Det er svært viktig å møte til alle avtaler for å sørge for at behandlingen virker. Dersom du glemmer å møte opp, få en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende tegn på en infusjonsrelatert reaksjon under eller innen 3 dager etter infusjonen. Du kan trenge andre legemidler, eller det kan være nødvendig å bremse eller avbryte infusjonen.

Disse reaksjonene omfatter følgende symptomer:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- frysninger
- sår hals, hoste
- kvalme
- oppkast
- kløende, rennende eller tett nese
- kortpustethet eller andre pustevansker.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ubehag i brystet
- svimmelhet eller ørhet (lavt blodtrykk)
- kløe
- pipende utpust.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1 000 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker eller kløende utslett (elveblest). Se avsnitt 2.
- øyesmerter
- tåkesyn.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene over.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- feber
- kraftig tretthet (fatigue)
- diaré
- forstoppelse
- nedsatt matlyst
- hodepine
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet eller smerter
- høyt blodtrykk
- muskelkramper
- hovne hender, ankler eller føtter
- svakhetsfølelse
- ryggsmarter
- frysninger
- lungeinfeksjon (pneumoni)
- bronkitt
- infeksjon i luftveier – som nese, bihuler eller hals
- lavt antall av røde blodceller som frakter oksygen i blodet (anemi)
- lavt antall av hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner (nøytropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antall av en type blodceller som kalles blodplater som bidrar til blodlevring (trombocytopeni)
- uvanlig følelse i huden (som prikking eller kribling).

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer)
- væskeansamling i lungene som gjør deg andpusten
- influensa
- urinveisinfeksjon
- alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis)
- uttørring
- besvimelse
- høyt blodsukker
- lavt kalsiumnivå i blodet
- lavt nivå av antistoffer kalt "immunglobuliner" i blodet, som bidrar til å bekjempe infeksjoner (hypogammaglobulinemi)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- en type herpesvirusinfeksjon (cytomegalovirusinfeksjon)
- covid-19.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- leverbetennelse (hepatitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX

DARZALEX oppbevares på sykehuset eller legesenteret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DARZALEX

- Virkestoff er daratumumab. 1 ml konsentrat inneholder 20 mg daratumumab. 1 hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 100 mg daratumumab. 1 hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 400 mg daratumumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker (se "DARZALEX inneholder sorbitol" i avsnitt 2).

Hvordan DARZALEX ser ut og innholdet i pakningen

DARZALEX er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og er en fargeløs til gul væske. DARZALEX leveres i en eske med 1 hetteglass.

DARZALEX leveres også som en startpakke inneholdende 11 hetteglass: (6 x 5 ml hetteglass + 5 x 20 ml hetteglass).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Tilbered infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk som følger:

- Beregn dose (mg), totalvolum (ml) av DARZALEX-oppløsning og antall DARZALEX-hetteglass basert på pasientens vekt.
- Sjekk at DARZALEX-oppløsningen er fargeløs til gul. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.

- Ved hjelp av aseptisk teknikk, ta ut et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning fra infusjonsposen/holderen tilsvarende nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning.
- Trekk opp nødvendig volum av DARZALEX-oppløsning og fortynn til riktig volum ved å tilsette det til en infusjonspose/holder inneholdende natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Infusjonsposen/holderen skal være laget av polyvinylklorid (PVC), polypropylen (PP), polyetylen (PE) eller polyolefinblanding (PP+PE). Fortynn ved aseptiske betingelser. Kast eventuell ubrukt væske som er igjen i hetteglasset.
- Vend posen/holderen forsiktig for å blande oppløsningen. Ikke rist.
- Inspiser parenterale legemidler visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Den fortynnete oppløsningen kan utvikle svært små, gjennomsiktige til hvite proteinaktige partikler siden daratumumab er et protein. Skal ikke brukes hvis synlige ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
- Da DARZALEX ikke inneholder konserveringsmiddel, skal fortynnete oppløsninger administreres innen 15 timer (inkludert infusjonstid) ved romtemperatur (15 °C - 25 °C) og rombelysning.
- Dersom det ikke brukes umiddelbart kan den fortynnete oppløsningen oppbevares før administrasjon i inntil 24 timer ved kjøleskapsbetingelser (2 °C - 8 °C) og beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.
- Administrer den fortynnete oppløsningen ved intravenøs infusjon ved hjelp av et infusjonssett utstyrt med flow-regulator og sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende polyetersulfon (PES) slangefilter (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Det skal brukes infusjonssett av polyuretan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- DARZALEX skal ikke infunderes i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.
- Ikke anvendt infusjonsvæske, oppløsning skal ikke oppbevares til senere bruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning daratumumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får DARZALEX
3. Hvordan DARZALEX gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot

Hva DARZALEX er

DARZALEX er et legemiddel, som inneholder virkestoffet daratumumab. Det tilhører en legemiddelgruppe som kalles "monoklonale antistoffer". Monoklonale antistoffer er proteiner som er laget for å gjenkjenne og feste seg til spesifikke mål i kroppen. Daratumumab er laget for å feste seg til spesifikke unormale blodceller i kroppen din, slik at immunsystemet ditt kan ødelegge disse cellene.

Hva DARZALEX brukes mot

DARZALEX brukes til voksne som er 18 år eller eldre og har en krefttype som kalles "myelomatose". Dette er kreft i benmargen.

DARZALEX brukes også til voksne som er 18 år eller eldre og har en type blodsykdom som kalles "AL amyloidose". Ved AL amyloidose lager unormale blodceller store mengder unormale proteiner som avleires i ulike organer, slik at disse organene ikke fungerer som de skal.

2. Hva du må vite før du får DARZALEX

Du skal ikke få DARZALEX

- dersom du er allergisk overfor daratumumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Bruk ikke DARZALEX hvis det ovennevnte gjelder for deg. Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får DARZALEX hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får DARZALEX.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX gis som en subkutan injeksjon hvor det brukes en liten nål til å injisere legemidlet under huden. Før og etter hver injeksjon kommer du til å få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se "Legemidler som gis under behandling med DARZALEX" i avsnitt 3). Det er mest sannsynlig at disse reaksjonene oppstår ved første injeksjon, og de fleste reaksjonene oppstår på selve injeksjonsdagen. Dersom du har hatt en infusjonsrelatert reaksjon én gang er det mindre sannsynlig at det skjer igjen. Det kan imidlertid oppstå forsinkede reaksjoner opptil

3-4 dager etter injeksjonen. Legen kan velge å ikke bruke DARZALEX igjen dersom du får en kraftig reaksjon etter injeksjonen.

I noen tilfeller kan du få en alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker eller kløende utslett (elveblest). Se avsnitt 4.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene eller relaterte symptomer listet opp i begynnelsen av avsnitt 4. Dersom du får infusjonsrelaterte reaksjoner kan du trenge andre legemidler til behandling av symptomene, eller det kan være nødvendig å avbryte injeksjonen. Når disse reaksjonene forsvinner, eller bedres, kan injeksjonen startes igjen.

Redusert antall blodceller

DARZALEX kan redusere antall hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner, og blodceller som heter blodplater som bidrar til blodlevring. Informer helsepersonell dersom du får symptomer på infeksjon, slik som feber, eller symptomer på redusert antall blodplater, slik som blåmerker eller blødninger.

Blodoverføring

Dersom du trenger blodoverføring vil det bli tatt en blodprøve først for å matche blodtypen din. DARZALEX kan påvirke dette blodprøvesvaret. Informer personen som tar blodprøven om at du får DARZALEX.

Hepatitt B

Inform legemiddellegen din dersom du noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon eller muligens har det nå. Dette fordi DARZALEX kan medføre at hepatitt B-virus blir aktive igjen. Legemiddellegen vil sjekke deg for tegn på denne infeksjonen før, under og i en viss tid etter behandling med DARZALEX. Inform legemiddellegen umiddelbart dersom du får forverret tretthet eller gulfarging av huden eller det hvite i øynene.

Barn og ungdom

DARZALEX skal ikke gis til barn eller ungdom under 18 år. Dette fordi det er ukjent hvordan legemidlet vil påvirke dem.

Andre legemidler og DARZALEX

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler.

Graviditet

Snakk med lege før du får DARZALEX dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du blir gravid mens du behandles med dette legemidlet. Du og legen bestemmer om fordelene ved å få legemidlet er større enn risikoen for barnet.

Prevensjon

Kvinner som får DARZALEX skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter behandling.

Amming

Du og legen din avgjør om fordelene av amming er større enn risikoen for barnet ditt. Dette fordi legemidlet kan gå over i morsmelk, og det er ukjent hvordan det vil påvirke barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg trett etter å ha tatt DARZALEX, noe som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 15 ml, og er så godt som "natriumfritt".

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder sorbitol

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du mottar dette legemidlet.

3. Hvordan DARZALEX gis

Hvor mye gis

Dosen av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er 1 800 mg.

DARZALEX kan gis alene eller sammen med andre legemidler som brukes til behandling av myelomatose, eller sammen med andre legemidler som brukes til behandling av AL amyloidose.

DARZALEX gis vanligvis som følger:

- én gang i uken de første 8 ukene
- deretter én gang hver 2. uke i 16 uker
- deretter én gang hver 4. uke så lenge tilstanden din ikke forverres.

Når DARZALEX gis sammen med andre legemidler kan legen endre tiden mellom dosene og hvor mange behandlinger du skal få.

Hvordan legemidlet gis

Du kommer til å få DARZALEX av en lege eller sykepleier, som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) i løpet av ca. 3 til 5 minutter. Den gis i mageområdet, ikke andre steder på kroppen, og ikke i områder på magen hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller arr.

Dersom du opplever smerter under injeksjonen, kan legen eller sykepleieren avbryte injeksjonen og gi deg resten av injeksjonen i et annet område av magen.

Legemidler som gis under behandling med DARZALEX

Du kan få legemidler for å redusere risikoen for å få helvetesild.

Før hver injeksjon med DARZALEX kommer du til å få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette kan omfatte:

- legemidler mot en allergisk reaksjon (antihistaminer)
- legemidler mot betennelse (kortikosteroider)
- legemidler mot feber (som paracetamol).

Etter hver injeksjon med DARZALEX kommer du til å få legemidler (som kortikosteroider) for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner.

Personer med pustevansker

Dersom du har pustevansker som astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (kols), kommer du til å få legemidler til inhalasjon som bedrer pustevanskene:

- legemidler som bidrar til at luftveiene i lungene holder seg åpne (bronkodilatorer)
- legemidler som reduserer hevelse og irritasjon i lungene (kortikosteroider).

Dersom du får for mye av DARZALEX

Dette legemidlet gis av en lege eller sykepleier. Det er lite sannsynlig, men dersom du får for mye (en overdose) kommer legen til å undersøke deg for bivirkninger.

Dersom du har glemt å møte opp for å få DARZALEX

Det er svært viktig å møte til alle avtaler for å sørge for at behandlingen virker. Dersom du glemmer å møte opp, få en ny avtale så snart som mulig.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer innen 3-4 dager etter injeksjonen. Du kan trenge andre legemidler, eller det kan være nødvendig å avbryte eller avslutte injeksjonen.

Disse reaksjonene omfatter følgende symptomer:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- frysninger
- sår hals, hoste
- kvalme
- oppkast
- kløende, rennende eller tett nese
- kortpustethet eller andre pustevansker.

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- ubehag i brystet
- svimmelhet eller ørhet (lavt blodtrykk)
- kløe
- pipende utpust.

Sjeldne (kan ramme inntil 1 av 1 000 personer):

- alvorlig allergisk reaksjon som kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker eller kløende utslett (elveblest). Se avsnitt 2.
- øyesmerter
- tåkesyn.

Rådfør deg med lege eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av de infusjonsrelaterte reaksjonene over.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Hudreaksjoner på eller nær injeksjonsstedet (lokalt), inkludert reaksjoner på injeksjonsstedet, kan oppstå med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon. Disse reaksjonene er vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer). Symptomer på injeksjonsstedet kan omfatte rødhet i huden, kløe, hevelse, smerter, blåmerker, utslett, blødninger.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- feber
- kraftig tretthet (fatigue)
- diaré
- forstoppelse
- nedsatt matlyst
- søvnvansker
- hodepine
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet eller smerter

- utslett
- muskelkramper
- leddsmerter
- hovne hender, ankler eller føtter
- svakhetsfølelse
- ryggsmarter
- lungeinfeksjon (pneumoni)
- bronkitt
- infeksjon i luftveier – som nese, bihuler eller hals
- lavt antall av røde blodceller som frakter oksygen i blodet (anemi)
- lavt antall av hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner (nøytropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antall av en type blodceller som kalles blodplater som bidrar til blodlevring (trombocytopeni).

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

- uregelmessige hjerteslag (atrieflimmer)
- væskeansamling i lungene som gjør deg andpusten
- urinveisinfeksjon
- alvorlig infeksjon i hele kroppen (sepsis)
- uttørring
- høyt blodsukker
- lavt kalsiumnivå i blodet
- lavt nivå av antistoffer kalt "immunglobuliner" i blodet, som bidrar til å bekjempe infeksjoner (hypogammaglobulinemi)
- svimmelhet
- besvimelse
- smerter i brystmuskelen
- influensa
- frysninger
- kløe
- uvanlig følelse i huden (som prikking eller kribling)
- betennelse i bukspyttkjertelen
- høyt blodtrykk
- covid-19.

Mindre vanlige (kan ramme inntil 1 av 100 personer):

- leverbetennelse (hepatitt)
- en type herpesvirusinfeksjon (cytomegalovirusinfeksjon).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon oppbevares på sykehuset eller legesenteret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste legemidler som ikke lenger brukes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DARZALEX

- Virkestoff er daratumumab. 1 ml oppløsning inneholder 120 mg daratumumab. 1 hetteglass med 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1 800 mg daratumumab.
- Andre innholdsstoffer er rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20, sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker (se "DARZALEX inneholder natrium og sorbitol" i avsnitt 2).

Hvordan DARZALEX ser ut og innholdet i pakningen

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er en fargeløs til gul væske.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon leveres i en eske med 1 endosehetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal administreres av helsepersonell.

For å hindre feilbehandling er det viktig å sjekke hetteglassetiketten for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dose gis til pasienten som foreskrevet. DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal kun gis ved subkutan injeksjon, med angitt dosering. DARZALEX subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering.

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er kun til engangsbruk og er bruksklar.

- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er forlikelig med sprøytemateriell av polypropylen og polyetylen, infusjonssett til subkutan bruk av polypropylen, polyetylen og polyvinylklorid (PVC) samt overførings- og injeksjonsnåler av rustfritt stål.
- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal være en klar til opaliserende og fargeløs til gul oppløsning. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.
- Ta hetteglasset med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon ut av kjøleskapet (2 °C - 8 °C) og la det oppnå omgivelsestemperatur (15 °C - 30 °C). Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved omgivelsestemperatur og rombelysning i maksimalt 24 timer i originalpakningen for å beskytte mot lys. Unngå direkte sollys. Skal ikke ristes.
- Klargjør doseringssprøyten under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.
- For å unngå tilstopping av nålen, fest den hypoderme injeksjonsnålen eller det subkutane infusjonssettet til sprøyten umiddelbart før injeksjon.

Oppbevaring av klargjort sprøyte

- Dersom sprøyten inneholdende DARZALEX ikke brukes umiddelbart, kan DARZALEX-oppløsningen oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap etterfulgt av opptil 12 timer ved 15 °C - 25 °C og rombelysning. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

Administrasjon

- Injiser 15 ml DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i abdomens subkutane vev ca. 7,5 cm til høyre eller venstre for navlen over ca. 3-5 minutter. Ikke injiser DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon andre steder på kroppen, da ingen data foreligger.
- Injeksjonsstedet skal varieres ved påfølgende injeksjoner.
- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal aldri injiseres i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller arr.
- Ta pause eller reduser injeksjonshastigheten dersom pasienten får smerter. Dersom smerten ikke lindres ved reduksjon av injeksjonshastigheten, kan det velges et nytt injeksjonssted på motsatt side av abdomen for å gi resten av dosen.
- Under behandling med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal det ikke administreres andre legemidler til subkutan bruk på samme sted som DARZALEX.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.