BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 5 ml indeholder 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab pr. ml).
Hvert hætteglas med 20 ml indeholder 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab pr. ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1κ-antistof mod CD38-antigen, fremstillet i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesiske hamstere) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 5 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 273,3 mg sorbitol (E420).
Hvert hætteglas med 20 ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 1.093 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
Opløsningen er farveløs til gul med en pH på 5,5 og en osmolalitet på 310 til 370 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DARZALEX er indiceret:

- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling.
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

4.2 Dosering og administration

DARZALEX skal administreres af sundhedspersonale på et sted, hvor der er adgang til genoplivningsudstyr.

Der skal administreres lægemidler før og efter infusion for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) med daratumumab. Se "Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse" og "Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner" nedenfor samt pkt. 4.4.

Dosering

Skema for dosering i kombination med lenalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) og for monoterapi
Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 1.

Tabel 1: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med lenalidomid og dexamethason (Rd) (doseringsregime med 4-ugers serier) og monoterapi

Uger	**Skema**
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24[a]	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år).

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, som administreres sammen med DARZALEX, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (regime med 6-ugers serier)
Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 2.

Tabel 2: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, melphalan og prednison ([VMP]; doseringsregime med 6-ugers serier)

Uger	**Skema**
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 54[a]	hver tredje uge (i alt 16 doser)
Uge 55 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 55.

Bortezomib gives to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie, efterfulgt af **en** gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier. For oplysninger om dosis og doseringsskema for VMP ved administration sammen med DARZALEX henvises til pkt. 5.1.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) til behandling af nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)
Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 3.

Tabel 3: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason ([VTd]; doseringsregime med 4-ugers serier)

Behandlingsfase	**Uger**	**Skema**
Induktion	Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
	Uge 9 til 16[a]	hver anden uge (i alt 4 doser)
Stop for højdosiskemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uge 1 til 8[b]	hver anden uge (i alt 4 doser)

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 1 efter genopstart af behandlingen efter ASCT.

Dexamethason skal administreres med 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2, og med 40 mg på dag 1-2 og 20 mg på efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg skal administreres på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 5 og 6.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib og dexamethason (regime med 3-ugers serier)
Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 4.

Tabel 4: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (Vd) (doseringsregime med 3-ugers serier)

Uger	**Skema**
Uge 1 til 9	ugentligt (i alt 9 doser)
Uge 10 til 24[a]	hver tredje uge (i alt 5 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 10.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 behandlingsserier med bortezomib, eller med en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år, undervægtige patienter (BMI < 18,5), patienter med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller patienter med tidligere intolerans over for steroidterapi.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Infusionshastigheder
Efter fortynding skal DARZALEX-infusionsvæske administreres intravenøst med den initiale infusionshastighed, der er anført i tabel 5 nedenfor. Infusionshastigheden bør kun overvejes at blive øget til næste trin ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner.
For at lette administrationen kan den første ordinerede dosis på 16 mg/kg i uge 1 fordeles på to på hinanden følgende dage, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Se tabel 5 nedenfor.

Tabel 5: Infusionshastigheder for administration af DARZALEX (16 mg/kg)

	Fortyndet volumen	**Initial hastighed (første time)**	**Stigning i hastighed[a]**	**Maksimal hastighed**
Infusion i uge 1				
Mulighed 1 (infusion af en enkelt dosis)				
Uge 1, dag 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Mulighed 2 (infusion af en opdelt dosis)				
Uge 1, dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uge 1, dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Infusion i uge 2 (16 mg/kg)[b]	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Efterfølgende infusioner (uge 3 og derefter, 16 mg/kg)[c]	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

[a] Trinvis forøgelse af infusionshastigheden bør kun overvejes ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er).

[b] Der bør kun anvendes et fortyndingsvolumen på 500 ml for 16 mg/kg dosen ved fravær af IRR'er i den foregående uge. Ellers skal der anvendes et fortyndingsvolumen på 1.000 ml.

[c] Der bør kun anvendes en modificeret initialhastighed (100 ml/time) ved efterfølgende infusioner (dvs. uge 3 og derefter) ved fravær af IRR'er ved de foregående infusioner. Ellers fortsættes der med instruktionerne i tabellen for infusionshastigheden for uge 2.

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner
Der skal administreres lægemidler før infusion af DARZALEX for at reducere risikoen for IRR'er.

Hvis en IRR forekommer, skal infusion af DARZALEX straks afbrydes og symptomerne behandles, uanset graden/sværhedsgraden af IRR'en.

Håndtering af IRR'er kan desuden nødvendiggøre, at infusionshastigheden nedsættes, eller at behandling med DARZALEX afbrydes, som anført nedenfor (se pkt. 4.4).

- Grad 1-2 (let til moderat): Når symptomerne på reaktionen er forsvundet, skal infusionen genoptages ved en hastighed, der ikke må overstige halvdelen af den hastighed, ved hvilken IRR'en opstod. Hvis patienten ikke får andre IRR-symptomer, kan infusionshastigheden øges med klinisk passende trin og intervaller op til den maksimale hastighed på 200 ml/time (tabel 5).
- Grad 3 (svær): Når symptomerne på reaktionen er forsvundet, kan det overvejes at genstarte infusionen ved en hastighed, der ikke må overstige halvdelen af den hastighed, ved hvilken IRR'en opstod. Hvis patienten ikke får flere symptomer, kan infusionshastigheden øges med passende trin og intervaller (tabel 5). Ovenstående procedure skal gentages, hvis der opstår grad 3-symptomer igen. DARZALEX skal seponeres permanent efter den tredje forekomst af en infusionsreaktion af grad 3 eller højere.
- Grad 4 (livstruende): DARZALEX seponeres permanent.

Glemt dosis
Hvis en planlagt dosis af DARZALEX glemmes, skal den administreres snarest muligt, og doseringsskemaet skal justeres i henhold til dette, så behandlingsintervallet opretholdes.

Dosisjustering
Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Det kan være nødvendigt at udsætte dosering for at give tid til gendannelse af blodlegemer i tilfælde af hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4). For oplysninger om lægemidler, der gives i kombination med DARZALEX, henvises til de relevante produktresuméer.

Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

Lægemidler før infusion
For at reducere risikoen for IRR'er skal alle patienter præmedicineres 1-3 timer før hver infusion af DARZALEX på følgende måde:

- Kortikosteroid (med lang eller mellemlang virkningsvarighed)
  - Monoterapi:
    100 mg methylprednisolon eller ækvivalent hermed administreret intravenøst. Efter den anden infusion kan dosis af kortikosteroid reduceres (60 mg methylprednisolon oralt eller intravenøst).
  - Kombinationsbehandling:
    20 mg dexamethason (eller ækvivalent) administreret før hver infusion af DARZALEX. Når dexamethason er det specifikke kortikosteroid i baggrundsbehandlingen, fungerer behandlingsdosen af dexamethason i stedet som præmedicinering på dage med infusion af DARZALEX (se pkt. 5.1).
    Dexamethason indgives intravenøst før den første infusion af DARZALEX, og oral administration kan overvejes før efterfølgende infusioner. Der bør ikke tages andre specifikke kortikosteroider som en del af baggrundsbehandlingen (f.eks. prednison) på

dage med infusion af DARZALEX, hvis patienten har fået dexamethason som præmedicinering.

- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1.000 mg oralt).
- Antihistamin (diphenhydramin 25 til 50 mg oralt eller intravenøst eller ækvivalent hermed).

Lægemidler efter infusion
Der skal administreres lægemidler efter infusion for at reducere risikoen for forsinkede IRR'er på følgende måde:

- Monoterapi:
  Der skal administreres oralt kortikosteroid (20 mg methylprednisolon eller en dosis ækvivalent hermed af et kortikosteroid med mellemlang eller lang virkningsvarighed i henhold til lokal standard) på hver af de to dage efter alle infusioner (startende dagen efter infusionen).
- Kombinationsbehandling:
  Overvej at administrere en lav oral dosis af methylprednisolon (≤ 20 mg) eller ækvivalent hermed dagen efter infusion af DARZALEX. Hvis der som del af baggrundsbehandlingen administreres et kortikosteroid (f.eks. dexamethason, prednison) dagen efter infusion af DARZALEX, vil det dog muligvis ikke være nødvendigt med yderligere lægemidler efter infusionen (se pkt. 5.1).

Desuden skal det overvejes at give patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen lægemidler efter infusionen som f.eks. bronkodilatorer med kort og lang virkningstid samt inhalationskortikosteroider. Hvis patienten ikke oplever væsentlige IRR'er, kan disse inhalationslægemidler efter infusion seponeres efter de første fire infusioner efter lægens skøn.

Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus
Antiviral profylakse skal overvejes for at forebygge reaktivering af herpes zoster-virus.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre
Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
DARZALEX' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.
Der foreligger ingen data.

Administration

DARZALEX skal administreres intravenøst. Det administreres som en intravenøs infusion efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

DARZALEX kan medføre alvorlige IRR'er, herunder anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.8). Disse reaktioner kan være livstruende, og der er rapporteret tilfælde med dødelig udgang.

Alle patienter skal overvåges for IRR'er under hele infusionen. For patienter, der oplever en IRR uanset grad, skal overvågningen fortsættes efter infusionen, og indtil symptomerne har fortaget sig.

I kliniske studier er der indberettet IRR'er for omtrent halvdelen af alle patienter behandlet med DARZALEX.

Størstedelen af IRR'erne forekom efter den første infusion og var af grad 1-2 (se pkt. 4.8). 4 % af alle patienter fik en IRR ved mere end én infusion. Svære reaktioner, herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension, larynxødem, lungeødem og okulære bivirkninger (herunder choroidal effusion, akut myopi og akut snævervinklet glaukom) er forekommet. Symptomerne omfattede fortrinsvis tilstoppet næse, hoste, irritation i svælget, kulderystelser, opkastning og kvalme. Mindre hyppige symptomer var hvæsende vejrtrækning, allergisk rhinitis, pyrexi, ubehag i brystkassen, pruritus, hypotension og sløret syn (se pkt. 4.8).

Patienterne skal præmedicineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider før behandling med DARZALEX for at reducere risikoen for IRR'er. Infusion af DARZALEX skal afbrydes ved alle IRR'er uanset sværhedsgrad, og der skal iværksættes medicinsk behandling/understøttende behandling af alle IRR'er efter behov. For patienter med IRR'er af grad 1, 2 eller 3 skal infusionshastigheden reduceres, når infusionen startes igen. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller en livstruende IRR (grad 4), skal der straks iværksættes passende livreddende behandling. DARZALEX-behandling skal seponeres straks og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For at reducere risikoen for forsinkede IRR'er skal alle patienter have orale kortikosteroider efter infusion af DARZALEX. Desuden skal det overvejes at give patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen lægemidler efter infusionen (f.eks. inhalationskortikosteroider, bronkodilatorer med kort og lang virkningstid) for at håndtere respiratoriske komplikationer, hvis sådanne opstår. Hvis der opstår okulære symptomer, skal infusionen af DARZALEX afbrydes, og der skal øjeblikkeligt søges rådgivning hos en oftalmolog, før DARZALEX genoptages (se pkt. 4.2).

Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan potensere neutropeni og trombocytopeni induceret af baggrundsterapien (se pkt. 4.8).
Komplette blodtal skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen i henhold til ordinationsoplysningerne for baggrundsterapierne. Patienter med neutropeni skal overvåges for tegn på infektion. Det kan være nødvendigt at udskyde DARZALEX for at give mulighed for gendannelse af blodlegemer. Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Overvej understøttende behandling med transfusioner eller vækstfaktorer.

Infektioner

DARZALEX kan forårsage alvorlige, livstruende eller letale infektioner (se pkt. 4.8).

Patienterne bør nøje monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og under behandling med DARZALEX og behandles på passende vis. Profylaktiske antimikrobielle stoffer i henhold til behandlingsvejledninger bør overvejes før, under eller efter behandlingen (se pkt. 4.2).

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab binder til CD38, der findes i lavt niveau på erytrocytter, hvilket kan medføre en positiv indirekte Coombs test. Det daratumumab-medierede positive resultat af en indirekte Coombs test kan vare ved i op til 6 måneder efter den sidste daratumumab-infusion. Det skal bemærkes, at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum. Påvisning af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Patienterne bør typebestemmes og screenes, før behandling med daratumumab indledes. Fænotypebestemmelse kan overvejes i henhold til lokal praksis, før behandling med daratumumab indledes. Genotypebestemmelse af erytrocytter påvirkes ikke af daratumumab og kan udføres når som helst.

I tilfælde af en planlagt transfusion skal transfusionscentret oplyses om denne interferens med indirekte antiglobulintest (se pkt. 4.5). Hvis der bliver brug for transfusion i en nødsituation, kan der gives ikke-krydsmatchede ABO/RhD-forligelige erytrocytter i henhold til den lokale blodbanks procedurer.

Interferens med bestemmelse af komplet respons

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG kappa-antistof, som kan påvises med såvel SPE-analyser (serumproteinelektroforese) som IFE-analyser (immunfiksering), der anvendes til klinisk monitorering af endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferens kan påvirke bestemmelsen af komplet respons og af sygdomsprogression hos visse patienter med IgG kappa-myelomprotein.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om reaktivering af hepatitis B-virus, herunder dødelige tilfælde, hos patienter i behandling med DARZALEX. Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med DARZALEX.
Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med DARZALEX og i mindst seks måneder efter seponering. Sådanne patienter skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Det skal overvejes at konsultere en hepatitisekspert, hvis dette er klinisk relevant.
Behandlingen med DARZALEX skal seponeres hos patienter, der oplever reaktivering af HBV under behandlingen, og passende behandling iværksættes. Hos patienter med tilstrækkeligt velkontrolleret reaktivering af HBV skal genopstart af behandlingen med DARZALEX drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans (HFI), medmindre det er strengt nødvendigt.

Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal foretages, før patienten kan anvende lægemidlet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da daratumumab er et monoklonalt IgG1κ-antistof, er det ikke sandsynligt, at udskillelse i nyrerne og enzym-medieret metabolisme i leveren vil udgøre primære eliminationsveje. Som sådan forventes

variationer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke at påvirke eliminationen af daratumumab. På grund af den høje affinitet til en unik epitop på CD38 forventes daratumumab ikke at ændre lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske vurderinger af daratumumab i kombination med lenalidomid, pomalidomid, thalidomid, bortezomib og dexamethason indikerede ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem daratumumab og disse småmolekylære lægemidler.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med forligelighedstest, herunder screening for antistoffer og krydsmatching (se pkt. 4.4). Metoder til at mindske daratumumab-interferens omfatter behandling af reagens-erytrocytter med dithiothreitol (DTT) for at bryde daratumumab-bindingen eller andre lokalt validerede metoder. Da Kell-blodtypesystemet også er følsomt for DDT-behandling, skal Kell-negative portioner leveres efter udelukkelse eller identifikation af allo-antistoffer vha. DDT-behandlede erytrocytter. Som alternativ kan fæno- eller genotypebestemmelse også overvejes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese- og immunfikseringstest

Daratumumab kan detekteres i SPE-analyser (serumproteinelektroforese) og IFE-analyser (immunfiksering), som anvendes til at monitorere monoklonale sygdomsimmunglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater hos patienter med IgG kappa-myelomprotein og påvirke den indledende vurdering af komplet respons i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). Hos patienter med vedvarende meget godt delvist respons, og hvor der er mistanke om daratumumab-interferens, skal det overvejes at anvende en valideret, daratumumab-specifik IFE-analyse for at skelne daratumumab fra andre tilbageværende endogene M-proteiner i serum fra patienten for at lette bestemmelsen af et komplet respons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/antikonception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og i 3 måneder efter seponering af behandling med daratumumab.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af daratumumab til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). DARZALEX bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.
En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med DARZALEX skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data, som kan fastlægge de potentielle virkninger af daratumumab på hanlig og hunlig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

DARZALEX påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog indberettet træthed hos patienter, der får daratumumab, og der skal tages højde for dette, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad (≥ 20 % patienter) var IRR'er, træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, pyrexi, dyspnø, hoste, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, perifert ødem, asteni, perifer neuropati, infektion i øvre luftveje, muskuloskeletale smerter og COVID-19. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronchitis, infektion i øvre luftveje, pulmonalt ødem, pyrexi, dehydrering, diarré, atrieflimren og synkope.

Bivirkninger i tabelform

Tabel 6 giver en oversigt over de bivirkninger, der forekom hos patienter i behandling med DARZALEX. Dataene afspejler eksponering for DARZALEX (16 mg/kg) hos 2.066 patienter med myelomatose, herunder 1.910 patienter, som fik DARZALEX i kombination med baggrundsbehandlinger, og 156 patienter, som fik DARZALEX som monoterapi. Bivirkninger indberettet efter markedsføring er også medtaget.

I studie MMY3006 var udbyttet af CD34+ celler numerisk lavere i D-VTd-armen sammenlignet med VTd-armen (median: D-VTd: 6,3 x 10^6/kg; VTd: 8,9 x 10^6/kg), og blandt dem, som fuldførte mobilisering, fik flere patienter i D-VTd-gruppen plerixafor sammenlignet med dem i VTd-armen (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). *Engraftment* satser og hæmatopoietisk rekonstitution var sammenligneligt blandt transplanterede patienter i D-VTd-armen og VTd-armen (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %, som målt ved restitution af neutrofiler > 0,5 x 10^9/l, leukocytter > 1,0 x 10^9/l og trombocytter > 50 x 10^9/l uden transfusion).

Hyppighed defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 6: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med DARZALEX 16 mg/kg

Systemorganklasse	**Bivirkning**	**Hyppighed**	**Forekomst (%)**	
			Alle grader	**Grad 3-4**
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje[a]	Meget almindelig	46	4
	COVID-19[a,d]		23	6
	Pneumoni[a]		19	11
	Bronchitis[a]		17	2
	Urinvejsinfektion	Almindelig	8	1
	Sepsis[a]		4	4
	Cytomegalovirus-infektion[a]		1	< 1*
	Reaktivering af hepatitis B-virus[b]	Ikke almindelig	-	-
Blod og lymfesystem	Neutropeni[a]	Meget almindelig	44	39
	Trombocytopeni[a]		31	19
	Anæmi[a]		27	12
	Lymfopeni[a]		14	11

	Leukopeni[a]		12	6
Immunsystemet	Hypo-gammaglobulinæmi[a]	Almindelig	3	< 1*
	Anafylaktisk reaktion[b]	Sjælden	-	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	12	1
	Hypokaliæmi[a]		10	3
	Hyperglykæmi	Almindelig	7	3
	Hypokalcæmi		6	1
	Dehydrering		3	1*
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Meget almindelig	16	1*
Nervesystemet	Perifer neuropati[a]	Meget almindelig	35	4
	Hovedpine		12	< 1*
	Paræstesi		11	< 1
	Svimmelhed		10	< 1*
	Synkope	Almindelig	2	2*
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	4	1
Vaskulære sygdomme	Hypertension[a]	Meget almindelig	10	5
	Hypotension[a]	Almindelig	7	1*
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste[a]	Meget almindelig	25	< 1*
	Dyspnø[a]		21	3
	Pulmonalt ødem[a]	Almindelig	1	< 1
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse	Meget almindelig	33	1
	Diarré		32	4
	Kvalme		26	2*
	Opkastning		16	1*
	Abdominalsmerter[a]		16	1
	Pancreatitis[a]	Almindelig	1	1
Hud og subkutane væv	Udslæt	Meget almindelig	13	1*
	Pruritus	Almindelig	7	< 1*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter[a,e]	Meget almindelig	37	4
	Artralgi		14	1
	Muskelspasmer		14	< 1*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem[a]	Meget almindelig	27	1
	Træthed		26	4
	Pyrexi		23	2
	Asteni		21	2
	Kulderystelser	Almindelig	9	< 1*
Undersøgelser	Vægttab	Almindelig	9	1*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion[c]	Meget almindelig	40	4

* Ingen grad 4.

[a] Angiver gruppering af termer.

[b] Bivirkning efter markedsføring.

[c] Infusionsrelateret reaktion omfatter termer fastlagt af investigatorerne som værende relateret til infusion, se nedenfor.

[d] Incidensen er baseret på en undergruppe af patienter, der fik mindst én dosis af forsøgslægemidlet den 1. februar 2020 eller derefter (starten af COVID-19-pandemien) fra studie MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013, og alle patienter, der blev behandlet med daratumumab i studierne MMY3014, MMY3019 og SMM3001 (N = 1.177).

[e] Muskuloskeletale smerter omfatter rygsmerter, flankesmerter, lyskesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletal stivhed, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter og smerter i ekstremiteterne.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)
I kliniske studier (monoterapi og kombinationsbehandlinger; n = 2.066) var forekomsten af IRR'er af enhver grad 37 % efter den første (16 mg/kg, uge 1) infusion af DARZALEX, 2 % ved infusionen i uge 2 og kumulativt 6 % ved efterfølgende infusioner. Under 1 % af patienterne fik en grad 3/4 IRR ved infusionen i uge 2 eller efterfølgende infusioner.

Mediantiden til indtræden af en reaktion var 1,5 timer (interval: 0 til 72,8 timer). I 36 % af tilfældene blev infusionen ændret som følge af en reaktion. Den mediane infusionsvarighed for 16 mg/kg infusioner i uge 1 og uge 2 og efterfølgende infusioner var henholdsvis ca. 7, 4 og 3 timer. Svære IRR'er inkluderede bronkospasme, dyspnø, larynxødem, lungeødem, okulære bivirkninger (herunder choroidal effusion, akut myopi og akut snævervinklet glaukom), hypoxi og hypertension. Andre IRR'er omfattede tilstoppet næse, hoste, kulderystelser, irritation i svælget, sløret syn, opkastning og kvalme (se pkt. 4.4).

Når dosering af DARZALEX blev afbrudt i forbindelse med ASCT (studie MMY3006) i et mediant antal måneder på 3,75 (interval: 2,4; 6,9), var forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner efter genopstart af DARZALEX 11 % efter den første infusion efter ASCT. Infusionshastigheden/fortyndingsvolumen anvendt ved genopstart, var den samme, som blev anvendt efter den sidste infusion af DARZALEX inden afbrydelse på grund af ASCT. De infusionsrelaterede reaktioner, der forekom ved genopstart af DARZALEX efter ASCT var konsistente med hensyn til symptomer og sværhedsgrader (grad 3/4: < 1 %) som blev rapporteret i tidligere studier ved infusioner i uge 2 eller senere.

I studiet MMY1001 fik patienter, som fik kombinationsbehandling med daratumumab (n = 97), administreret den første 16 mg/kg dosis i uge 1 fordelt på to dage, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Forekomsten af IRR'er uanset grad var 42 %. 36 % af patienterne oplevede IRR'er på dag 1 i uge 1, 4 % på dag 2 i uge 1 og 8 % ved efterfølgende infusioner. Mediantiden til indtræden af en reaktion var 1,8 timer (interval: 0,1 til 5,4 timer). Forekomsten af afbrydelser af infusionen som følge af reaktioner var 30 %. Den mediane varighed af infusionerne var 4,2 timer for uge 1, dag 1, 4,2 timer for uge 1, dag 2 og 3,4 timer for de efterfølgende infusioner.

Infektioner
Hos patienter, som fik DARZALEX som kombinationsbehandling, blev der rapporteret infektioner af grad 3 eller 4 som følger:
Studier med patienter med recidiverende/refraktær sygdom: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.
Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.
Pneumoni var den hyppigst rapporterede svære (grad 3 eller 4) infektion på tværs af studierne. I aktivt kontrollerede studier forekom seponering af behandlingen som følge af infektioner hos 1-4 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang var primært som følge af pneumoni og sepsis.

Hos patienter, som fik kombinationsterapi med DARZALEX, blev infektioner (grad 5) med dødelig udgang rapporteret som følger:
Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd:2 %.
Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.
Forklaring: D = daratumumab, Vd = bortezomib-dexamethason, Rd = lenalidomid-dexamethason, Pd = pomalidomid-dexamethason, VMP = bortezomib-melphalan-prednison, VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason.

Hæmolyse
Der er en teoretisk risiko for hæmolyse. Der vil blive udført kontinuerlig monitorering for dette sikkerhedssignal i de kliniske studier og sikkerhedsdata efter markedsføringen.

Andre særlige populationer

I fase III-studiet MMY3007, hvor behandling med D-VMP blev sammenlignet med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation, svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) til den samlede population (se pkt. 5.1).

Ældre patienter
Af de 2.459 patienter, som fik den anbefalede dosis af DARZALEX, var 38 % i alderen 65 til 75 år, og 15 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning på baggrund af alder. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere hos ældre end hos yngre patienter. Blandt patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (n = 1.213) var de mest almindelige alvorlige bivirkninger, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år), pneumoni og sepsis. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 710), var den mest almindelige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 75 år), pneumoni.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der har ikke været tilfælde af overdosering i kliniske studier. Der er blevet administreret doser på op til 24 mg/kg intravenøst i et klinisk studie.

Behandling

Der findes intet specifikt antidot til daratumumab. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FC01.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1κ-antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på højt niveau på overfladen af myelomatose-tumorceller og på forskellige niveauer på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.

Det er påvist, at daratumumab er en potent hæmmer af vækst *in vivo* af CD38-udtrykkende tumorceller. På grundlag af *in vitro*-studier ser det ud til, at daratumumab gør brug af flere effektorfunktioner, hvilket medfører immunmedieret tumorcelledød. Disse studier antyder, at daratumumab kan inducere tumorcellelyse gennem komplement-afhængig cytotoksicitet, antistof-afhængig cellemedieret cytotoksicitet og antistof-afhængig cellulær fagocytose ved sygdomme, hvor CD38 udtrykkes. En undergruppe af myeloid-afledte suppressorceller

(CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) mindskes på grund af daratumumab-medieret cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) vides også at udtrykke CD38 afhængigt af udviklingsstadie og aktiveringsniveau. Ved behandling med daratumumab blev der observeret væsentlige stigninger i det absolutte antal CD4+- og CD8+-T-celler samt procentdelen af lymfocytter i perifert fuldblod og knoglemarv. Desuden bekræftede DNA-sekventering af T-cellereceptorer, at T-cellernes klonalitet blev øget ved behandling med daratumumab, hvilket tyder på immunmodulerende virkninger, som kan bidrage til det kliniske respons.

Daratumumab inducerede apoptose *in vitro* efter Fc-medieret krydsbinding. Desuden modulerede daratumumab den enzymatiske aktivitet af CD38 ved at hæmme cyklaseaktivitet og stimulere hydrolaseaktivitet. Den kliniske betydning af disse *in vitro* virkninger og implikationerne for tumorvækst er ikke klarlagt til fulde.

Farmakodynamisk virkning

NK- (naturlige dræberceller)-celletal og T-celletal
NK-celler vides at udtrykke høje niveauer af CD38 og er følsomme for daratumumab-medieret cellelyse. Der blev observeret fald i absolutte tal og procentdele af det samlede antal NK-celler (CD16+CD56+) og aktiverede NK-celler (CD16+$CD56^{dim}$) i perifert fuldblod og knoglemarv ved behandling med daratumumab. Niveauet af NK-celler ved *baseline* viste dog ingen forbindelse med klinisk respons.

Immunogenicitet

Hos patienter, der blev behandlet med intravenøs daratumumab i kliniske studier, udviklede færre end 1 % af patienterne behandlingsrelaterede anti-daratumumab-antistoffer.

Klinisk virkning og sikkerhed

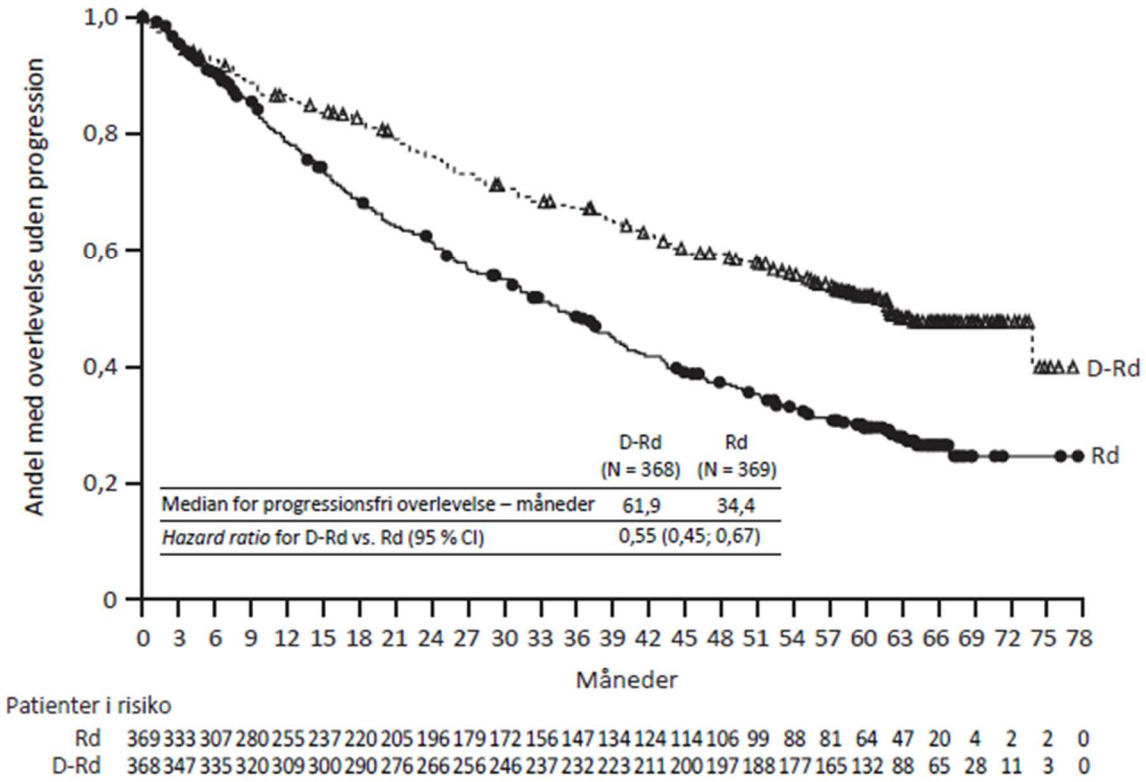
Nydiagnosticeret myelomatose
Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation
Studie MMY3008, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med lenalidomid og lavdosis dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis dexamethason (Rd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Lenalidomid (25 mg en gang dagligt administreret oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev administreret sammen med oral eller intravenøs lavdosis dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med et BMI < 18,5). På dage med infusion af DARZALEX blev dexamethasondosen givet som præmedicinering. Dosis af lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 737 patienter blev randomiseret: 368 til DRd-armen, og 369 til Rd-armen. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 73 (interval: 45-90 år), og 44 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen var hvide (92 %), mænd (52 %), 34 % havde en ECOG-performancescore (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0, 49,5 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 17 % havde en ECOG-performancescore på ≥ 2. Syvogtyve procent havde ISS (*International Staging System*) stadie I, 43 % havde ISS stadie II, og 29 % havde ISS stadie III. Effekt blev vurderet som progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på kriterier fra IMWG (*International Myeloma Working Group*) og samlet overlevelse (OS).

Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001), hvilket repræsenterede en 44 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, som fik behandling med DRd. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på

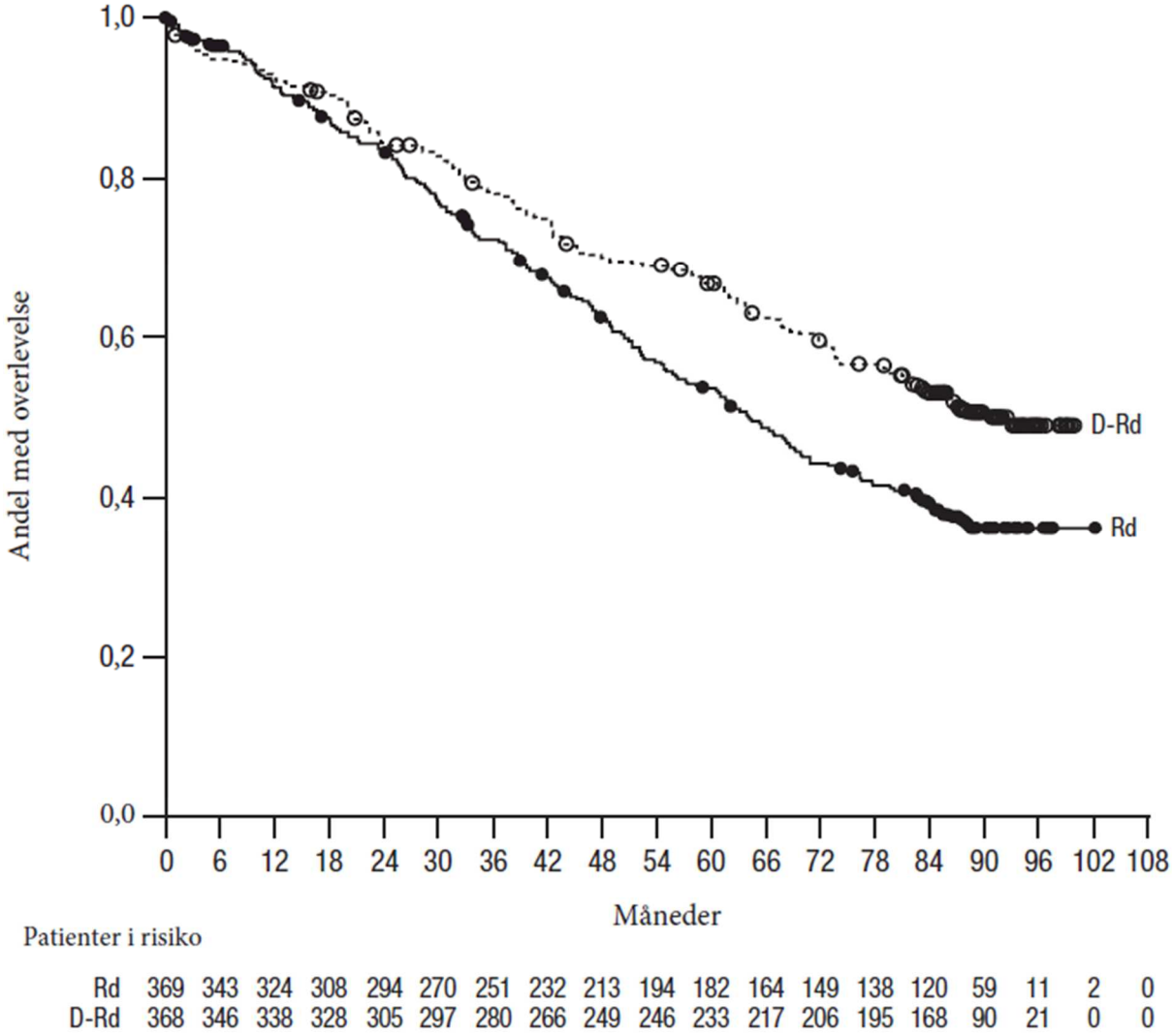
64 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

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



Med en median opfølgning på 56 måneder viste DRd en OS-fordel i forhold til Rd-armen (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Resultaterne af en opdateret OS-analyse efter en median på 89 måneder viste fortsat en forbedring i OS hos patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane OS var 90,3 måneder i DRd-armen og var 64,1 måneder i Rd-armen (HR = 0,67; 95 % CI: 0,55; 0,82).

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplet respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Delvist respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
MRD-negativitetsrate[a,c] n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Oddsratio med 95 % CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
p-værdi[e]	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] *Mantel-Haenszel*-estimat af oddsratio for ikke-stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

[e] p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

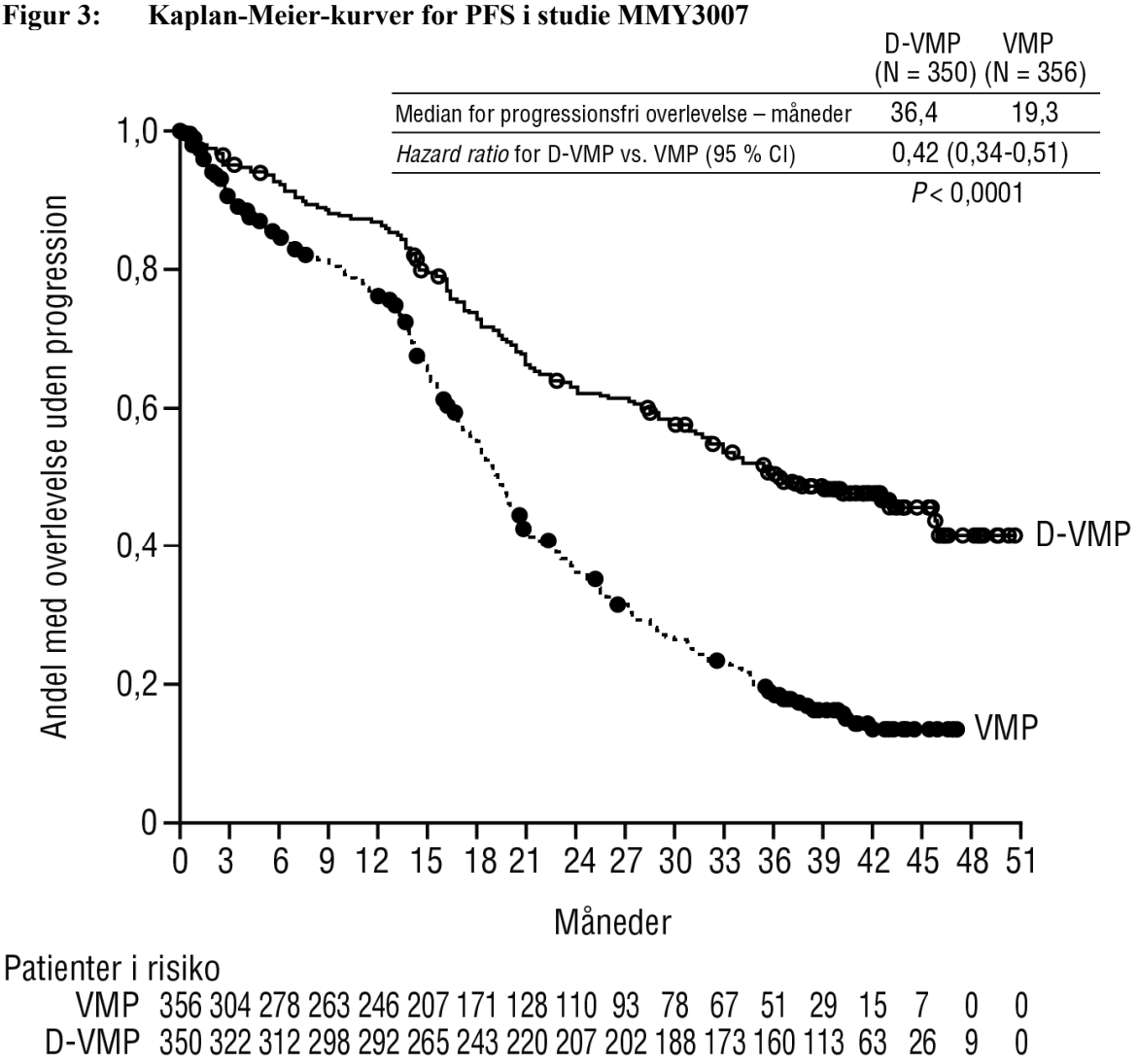
Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1,05 måneder (interval: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (interval: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % CI: 30,8; kan ikke estimeres) i Rd-gruppen.

Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation
Studie MMY3007, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie (serie 1; 8 doser), efterfulgt af administration en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier (serie 2-9; 4 doser pr. serie). 9 mg/m^2 melphalan og 60 mg/m^2 prednison blev administreret oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ugers serier (serie 1-9). Behandlingen med DARZALEX blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 706 patienter blev randomiseret: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 71 år (interval: 40 til 93 år), og 30 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen var hvide (85 %), 54 % var kvinder, 25 % havde en ECOG-performancescore på 0, 50 % havde en ECOG-performancescore på 1 og 25 % havde en ECOG-performancescore på 2. Patienterne havde IgG-/IgA-/L-kædemyelom i 64 %/22 %/10 % af tilfældene, 19 % havde ISS stadie I, 42 % havde ISS stadie II, 38 % havde ISS stadie III og 84 % havde cytogenetik med standardrisiko. Virkning blev evalueret ud fra PFS baseret på kriterier fra IMWG og samlet overlevelse (OS).

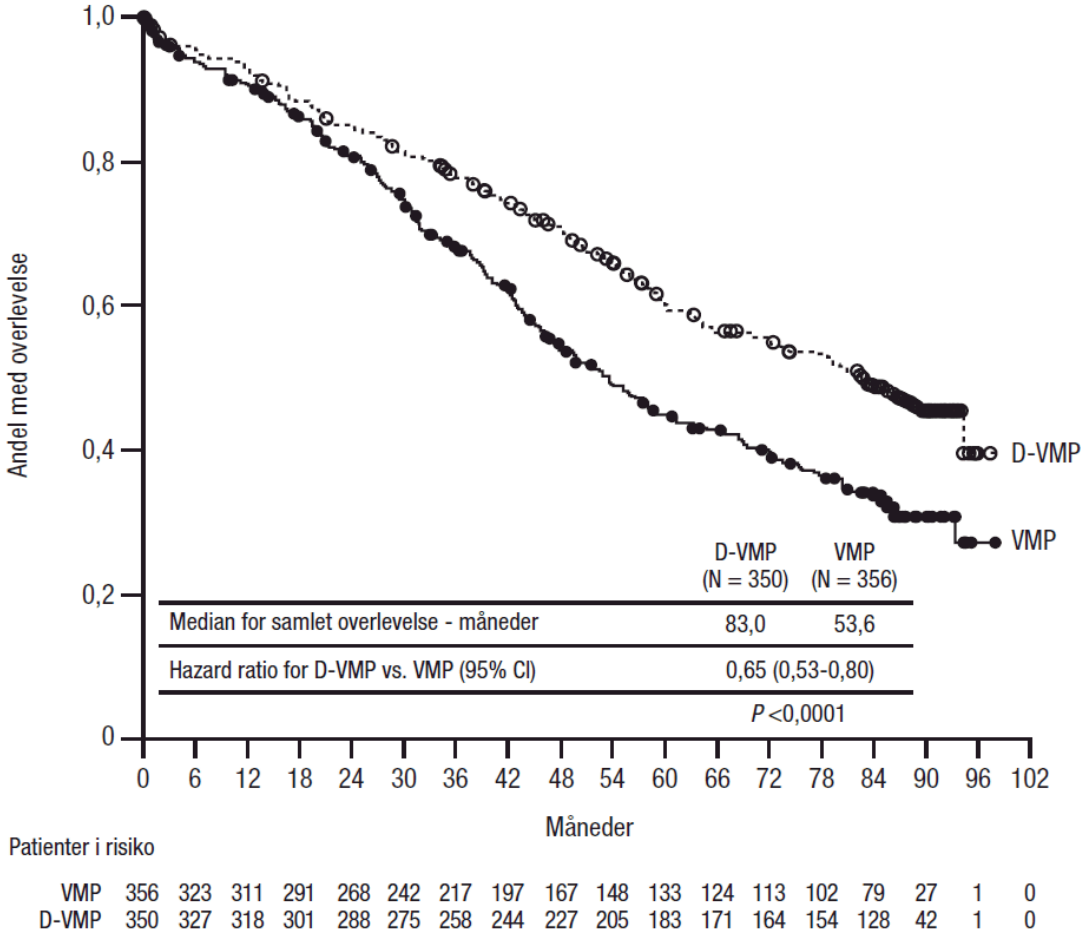
Med en median opfølgning på 16,5 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3007 en forbedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS blev ikke nået i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 40 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Den mediane PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), hvilket repræsenterer en 58 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-VMP.

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



Efter en median opfølgning på 40 måneder har D-VMP vist en fordel vedrørende OS i forhold til VMP-armen (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; p = 0,0003), hvilket repræsenterer en 40 % reduktion af risikoen for død hos patienter, som blev behandlet i D-VMP-armen. Efter en median opfølgning på 87 måneder var median OS 83 måneder (95 % CI: 72,5; NE) i D-VMP-armen og 53,6 måneder (95 % CI: 46,3; 60,9) i VMP-armen.

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 8 nedenfor.

Tabel 8: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	**VMP (n = 356)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-værdi[b]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplet respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Meget godt delvist respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Delvist respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativitetsrate (95 % CI)[c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Oddsratio med 95 % CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
p-værdi[e]	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; VMP = bortezomib-melphalan-prednison; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi*^{2}*-test.*

[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

[e] p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 0,79 måneder (interval: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (interval: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Den mediane

varighed af respons blev ikke nået i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (interval:18,4, kan ikke estimeres) i VMP-gruppen.

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effektresultaterne i denne undergruppe svarede til den samlede population. I denne undergruppe blev median PFS ikke nået i D-VMP-gruppen, og den var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Den samlede 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). Sikkerhedsresultaterne for denne undergruppe svarede til den samlede population. Desuden svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også til den samlede population.

Kombinationsbehandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)
Studie MMY3006, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie i 2 dele. Del 1 sammenlignede induktions- og konsolideringsbehandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (D-VTd) med behandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til ASCT. Behandlingens konsolideringsfase indledtes mindst 30 dage efter ASCT, når patienten var tilstrækkeligt restitueret og *engraftment* var opnået. I del 2 blev studiedeltagere med mindst et delvist respons (PR) på dag 100 efter transplantationen re-randomiseret 1:1 til daratumumab vedligeholdelse eller kun observation. Det er kun resultaterne fra del 1, der er beskrevet i det følgende.

Bortezomib blev administreret som subkutan eller intravenøs injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne serier på 28 dage (4 uger) med induktionsbehandling (serie 1-4) og to konsolideringsserier (serie 5 og 6) efter ASCT efter serie 4. Thalidomid blev administreret oralt med en dosis på 100 mg dagligt i de seks serier med bortezomib. Dexamethason (oralt eller intravenøst) blev administreret med en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2 og med en dosis på 40 mg på dag 1-2 samt 20 mg på de efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg blev administreret på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i serie 5 og 6. På dage med infusion af DARZALEX blev dexamethason-dosen administreret intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, thalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordinationsoplysninger.

I alt 1.085 patienter blev randomiseret: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 58 år (interval: 22 til 65 år). Alle patienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år, og 16 % var under 50 år. Størstedelen var mænd (59 %), 48 % havde en ECOG-performancescore på 0, 42 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 10 % havde en ECOG-performancescore på 2. Fyrre procent havde *International Staging System* (ISS) stadie I, 45 % havde ISS stadie II, og 15 % havde ISS stadie III.

Effekten blev evalueret vha. stringent komplet respons (sCR) på dag 100 efter transplantationen og PFS.

Tabel 9: Effektresultater fra studie MMY3006[a]

	D-VTd (n = 543)	**VTd (n = 542)**	**P-værdi[b]**
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist 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 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Oddsratio med 95 % CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bedre[c] n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsratio med 95 % CI[e]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test.*

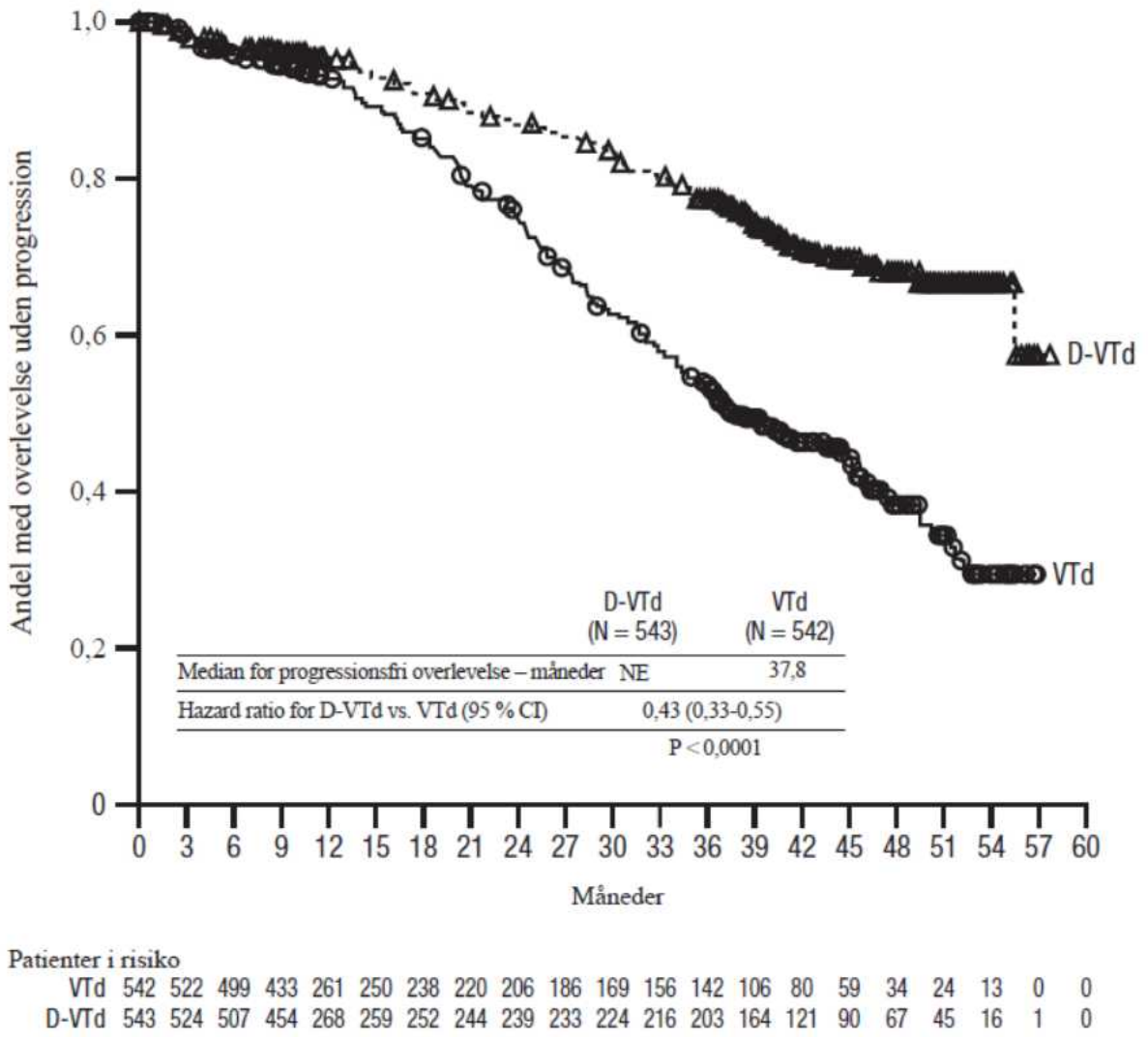
[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] Uanset respons ifølge IMWG.

[e] Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

Med en median opfølgning på 18,8 måneder viste den primære analyse af PFS, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, HR = 0,50; 95 % CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005 på datoen for den anden randomisering. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse med en median opfølgning på 44,5 måneder, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, viste HR = 0,43; 95 % CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Median PFS blev ikke nået i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

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



Recidiverende/refraktær myelomatose
Monoterapi:
Den kliniske virkning og sikkerhed ved DARZALEX-monoterapi hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling omfattede en proteasomhæmmer og et immunmodulerende stof, og som havde vist sygdomsprogression med den seneste behandling, blev påvist i to åbne studier.

I studiet MMY2002 fik 106 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 63,5 år (31 til 84 år), 11 % af patienterne var ≥ 75 år, 49 % var mænd, og 79 % var kaukasiere. Patienterne havde i gennemsnit fået 5 tidligere behandlingslinjer. 80 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og carfilzomib (50 %). Ved *baseline* var 97 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 95 % var refraktære over for både en proteasomhæmmer (PI) og et immunmodulerende middel (IMiD), 77 % var refraktære over for alkylerende midler, 63 % var refraktære over for pomalidomid, og 48 % af patienterne var refraktære over for carfilzomib.

Effektresultater fra den på forhånd planlagte interimanalyse på grundlag af en vurdering fra en uafhængig review-komité (IRC) præsenteres i tabel 10 nedenfor.

Tabel 10: IRC-vurderede effektresultater for studiet MMY2002

Effektmål	**DARZALEX 16 mg/kg n = 106**
Samlet responserate[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringent komplet respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplet respons (CR) [n]	0
Meget godt delvist respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Delvist respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk nytteværdi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Primært effektmål (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).
CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; MR = minimalt respons.

Den samlede responsrate (ORR) i MMY2002 var den samme uanset typen af tidligere anti-myelombehandling.
Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgningsvarighed på 14,7 måneder var den mediane OS 17,5 måneder (95 % CI: 13,7; kan ikke estimeres).

I studiet GEN501 fik 42 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 64 år (44 til 76 år), 64 % var mænd, og 76 % var kaukasiere. Patienterne i studiet havde i gennemsnit fået 4 tidligere behandlingslinjer. 74 % af patienterne havde tidligere fået ASCT. Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og carfilzomib (19 %). Ved *baseline* var 76 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 64 % var refraktære over for både en PI og et IMiD, 60 % var refraktære over for alkylerende midler, 36 % var refraktære over for pomalidomid, og 17 % var refraktære over for carfilzomib.

En på forhånd planlagt interimanalyse viste, at behandling med daratumumab ved en dosis på 16 mg/kg førte til en ORR på 36 % med CR på 5 % og VGPR på 5 %. Mediantiden til respons var 1 (0,5 til 3,2) måned. Den mediane responsvarighed blev ikke nået (95 % CI: 5,6 måneder; kan ikke estimeres).

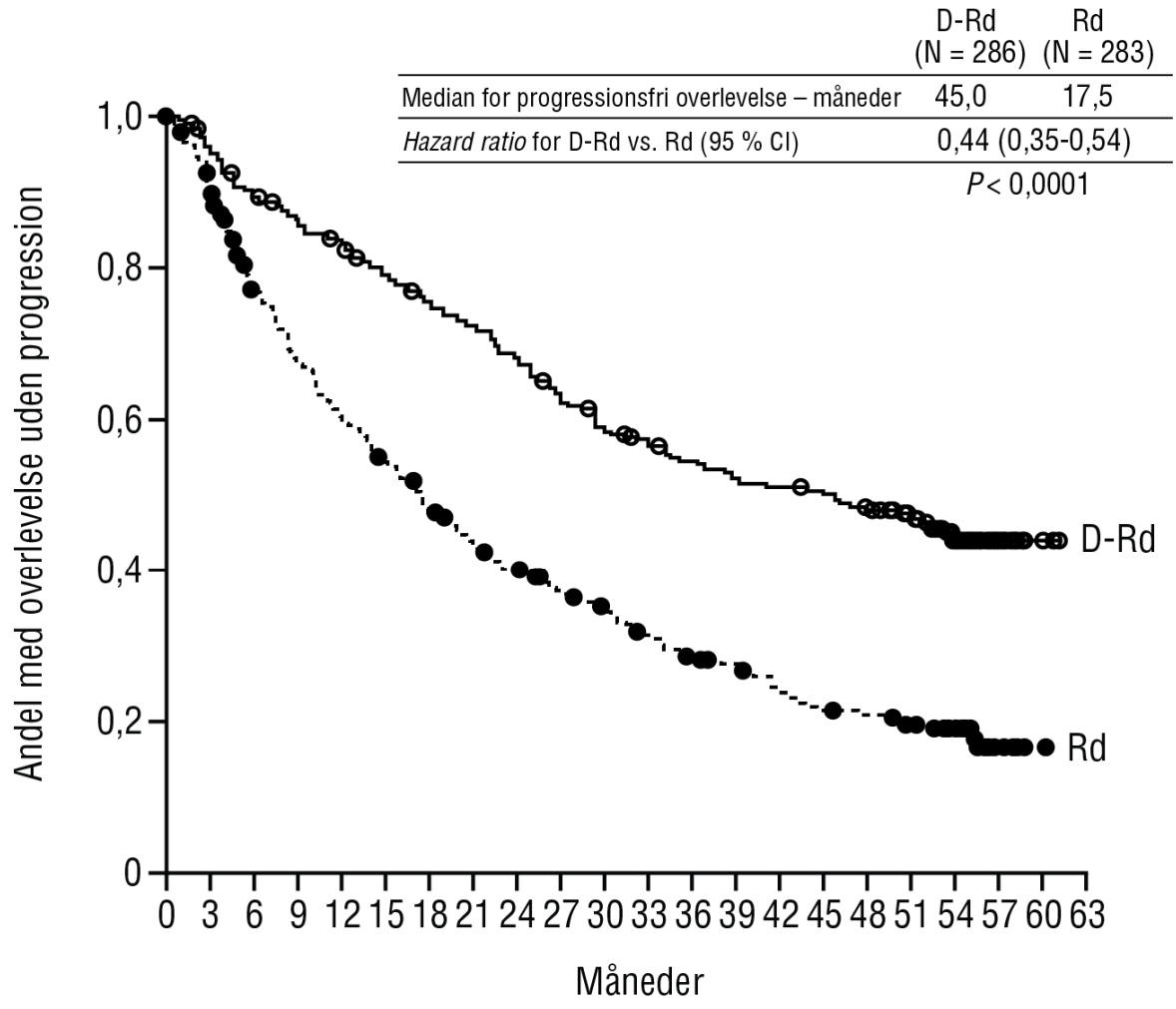
Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgningsvarighed på 15,2 måneder blev den mediane OS ikke nået (95 % CI: 19,9 måneder; kan ikke estimeres), og 74 % af studiedeltagerne var stadig i live.

Kombinationsbehandling med lenalidomid
Studie MMY3003, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med 40 mg/uge lavdosis-dexamethason (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dagene med infusion af DARZALEX blev 20 mg af dexamethason-dosen givet som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter infusionen. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 569 patienter blev randomiseret: 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i de 2 arme. Medianalderen var 65 år (34-89 år), og 11 % var ≥ 75 år. Størstedelen af patienterne (86 %) havde tidligere fået en PI, 55 % af patienterne havde tidligere fået et IMiD (18 % af patienterne havde tidligere fået lenalidomid), og 44 % af patienterne havde tidligere fået både en PI og et IMiD. Ved *baseline* var 27 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 18 % af patienterne var kun refraktære over for en PI; 21 % var refraktære over for bortezomib. Patienter, som var refraktære over for lenalidomid, blev ekskluderet fra studiet.

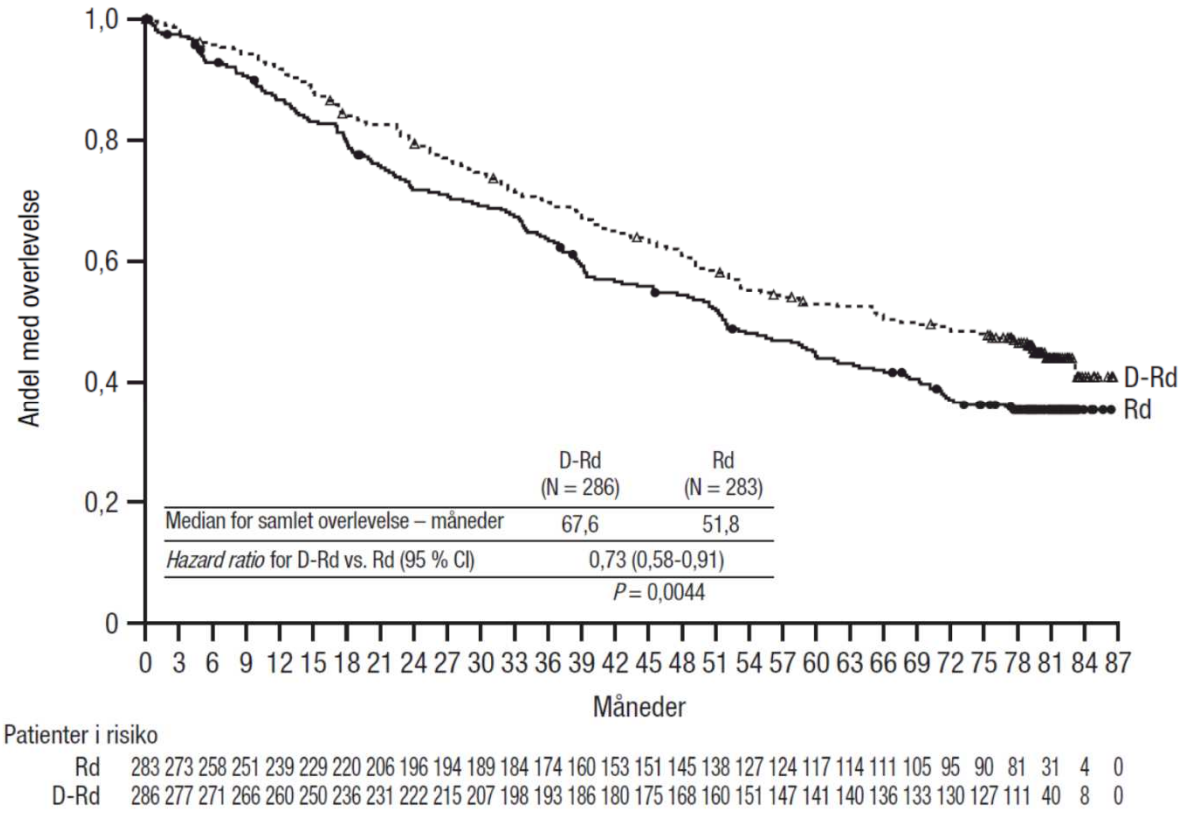
Med en median opfølgning på 13,5 måneder påviste den primære analyse af PFS i studiet MMY3003 en forbedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 55 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; p < 0,0001), hvilket repræsenterer en 56 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DRd (se figur 6).

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



Efter en median opfølgning på 80 måneder har DRd vist en OS-fordel i forhold til Rd-armen (HR = 0,73; 95 % CI: 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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

Tabel 11: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003

Antal patienter med evaluerbart respons	**DRd (n = 281)**	**Rd (n = 276)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-værdi[a]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplet respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Meget godt delvist respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielt respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediantid til respons [måneder (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsratio med 95 % CI[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
P-værdi[d]	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

[a] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[b] Baseret på *intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10^{-5}.

[c] *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

[d] p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

Kombinationsbehandling med bortezomib

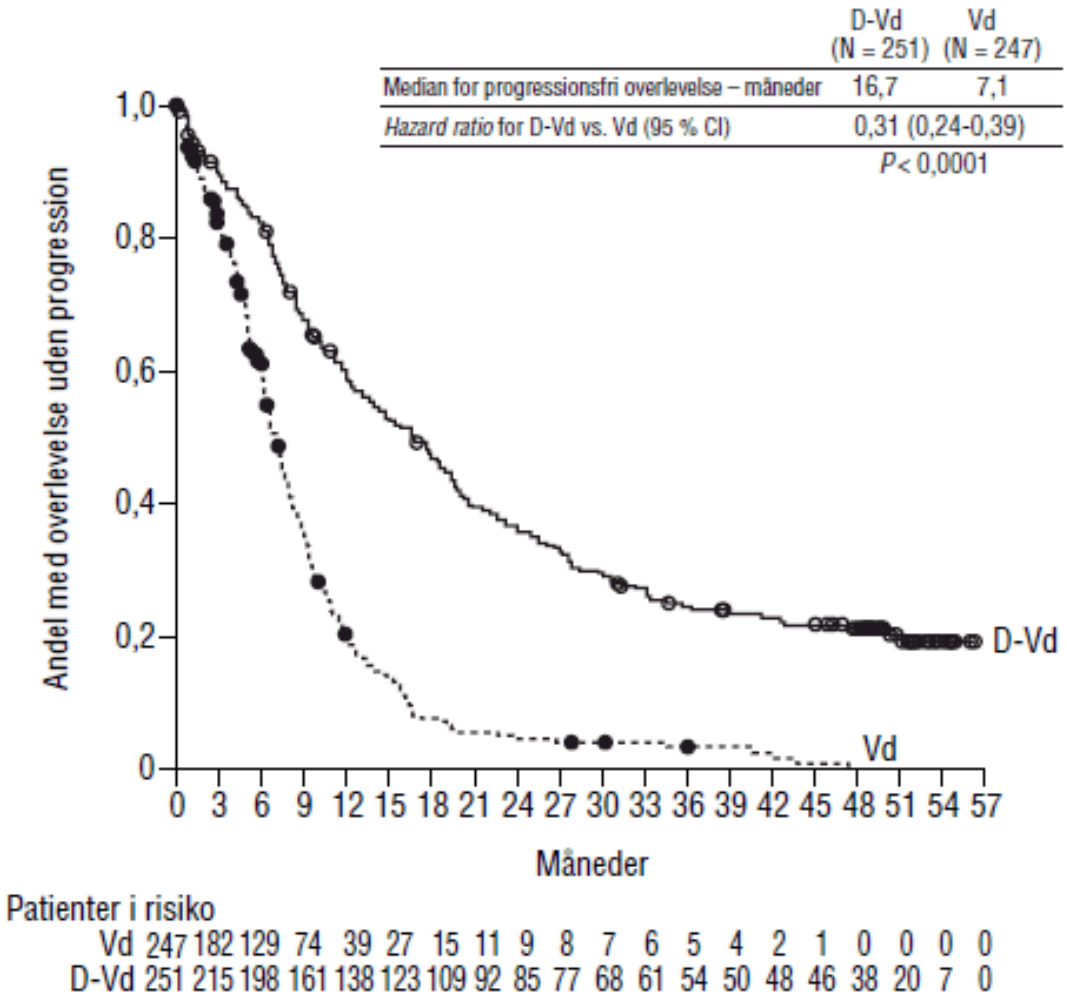
Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (DVd) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Bortezomib blev administreret som subkutan injektion eller intravenøs injektion i en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne behandlingsserier på 21 dage (3 uger) i 8 serier i alt.

Dexamethason blev administreret oralt med en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver af de 8 bortezomib-serier (80 mg/uge i to af tre uger i bortezomib-serien) eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter ≥ 75 år, med BMI < 18,5, med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller med tidligere intolerance over for steroidbehandling. På dagene med infusion af DARZALEX blev 20 mg af dexamethason-dosen administreret som præmedicinering. DARZALEX-behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 498 patienter blev randomiseret; 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de 2 arme. Medianalderen var 64 år (30 til 88 år), og 12 % var ≥ 75 år. 69 % af patienterne havde tidligere fået en PI (66 % havde fået bortezomib), og 76 % af patienterne havde fået et IMiD (42 % havde fået lenalidomid). Ved *baseline* var 32 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 33 % af patienterne var kun refraktære over for et IMiD; 28 % var refraktære over for lenalidomid. Patienter, som var refraktære over for bortezomib, blev ekskluderet fra studiet.

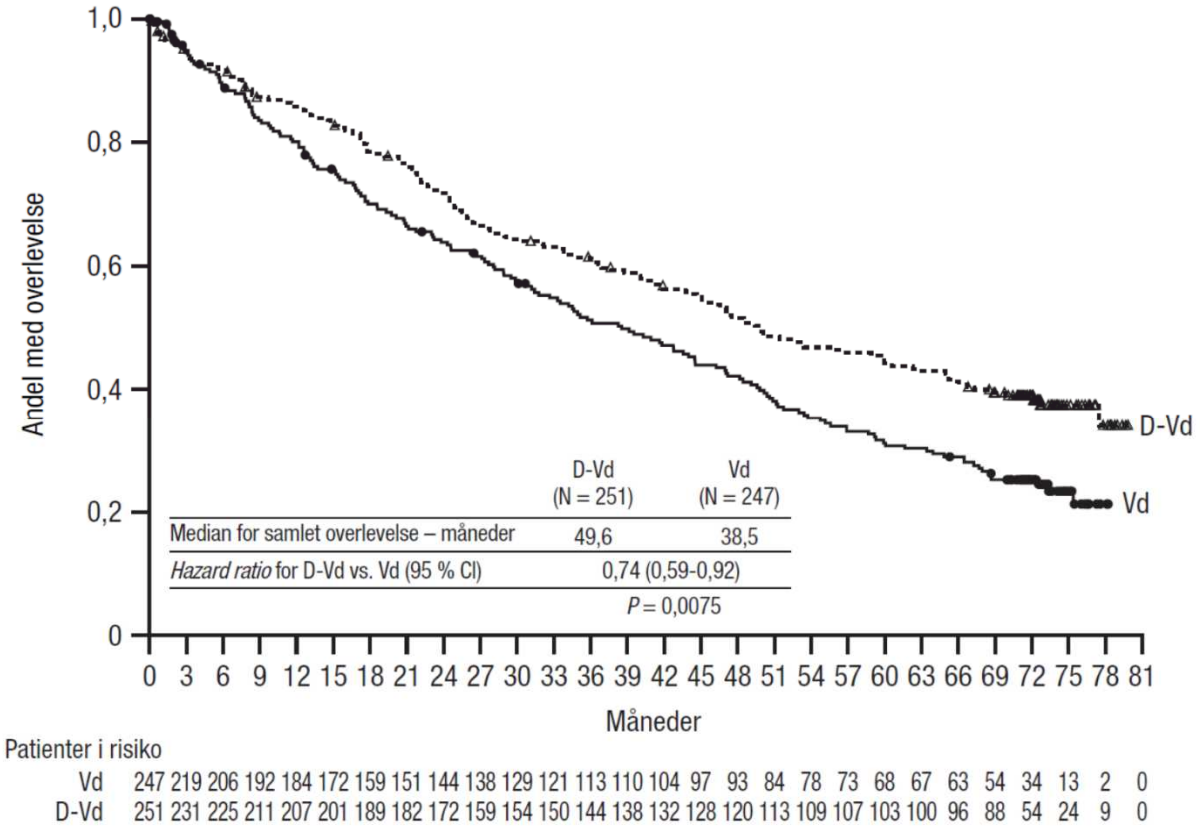
Med en median opfølgning på 7,4 måneder påviste den primære analyse af PFS i studie MMY3004 en forbedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS blev ikke nået i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-værdi < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 50 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Den mediane PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-værdi < 0,0001), hvilket repræsenterer en 69 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DVd *versus* Vd (se figur 8).

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



Efter en median opfølgning på 73 måneder har DVd vist en OS-fordel i forhold til Vd-armen (HR = 0,74; 95 % CI: 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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 12 nedenfor.

Tabel 12: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004

Antal patienter med evaluerbart respons	**DVd (n = 240)**	**Vd (n = 234)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-værdi[a]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplet respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Meget godt delvist respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielt respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI)[b]	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Oddsratio med 95 % CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
P-værdi[d]	0,0001	

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethason; Vd = bortezomib-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

[a] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi*^{2}*-test*.

[b] Baseret på *intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10^{-5}.

[c] *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DVd.

[d] p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

Kardiel elektrofysiologi

Daratumumab har som et stort protein lav sandsynlighed for direkte ionkanalinteraktioner. Daratumumabs indvirkning på QTc-intervallet blev evalueret i et åbent studie (studiet GEN501) med 83 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose efter infusion af daratumumab (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerede ingen større stigning i gennemsnitligt QTcF-interval (dvs. større end 20 ms) ved C_{max} for daratumumab.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med DARZALEX i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Daratumumabs farmakokinetiske egenskaber efter intravenøs administration af daratumumab som monoterapi blev evalueret hos patienter med recidiverende og refraktær myelomatose ved dosisniveauer fra 0,1 mg/kg til 24 mg/kg.

I 1 til 24 mg/kg kohorterne steg de højeste serumkoncentrationer (C_{max}) efter den første dosis omtrent proportionalt med dosis, og fordelingsvolumenet var i overensstemmelse med den indledende fordeling i plasmakompartmentet. Efter den sidste ugentlige infusion steg C_{max} på en måde, der var mere end proportionalt med dosis, hvilket er i overensstemmelse med mål-medieret lægemiddelfordeling. Stigningerne i AUC var mere end proportionale med dosis, og clearance (CL) faldt i takt med stigende dosis. Disse observationer tyder på, at CD38 kan blive mættet ved højere doser, hvorefter virkningen af målbindende clearance minimeres, og clearance af daratumumab nærmer sig den lineære clearance af endogent IgG1. Clearance blev også lavere efter flere doser, hvilket kan være relateret til fald i tumorbyrde.

Den terminale halveringstid øges ved stigende doser og med gentagne doser. Den gennemsnitlige (standardafvigelse [SD]) estimerede terminale halveringstid for daratumumab efter den første dosis på 16 mg/kg var 9 (4,3) dage. Den estimerede terminale halveringstid for daratumumab efter den sidste dosis på 16 mg/kg blev længere, men der er ikke tilstrækkelige data til at kunne give et pålideligt estimat. Ud fra den farmakokinetiske populationsanalyse var den gennemsnitlige (SD) halveringstid, forbundet med ikke-specifik lineær elimination, cirka 18 (9) dage. Dette er den terminale halveringstid, der kan forventes efter komplet mætning af målmedieret clearance og gentagen dosering af daratumumab.

Efter afslutning af ugentlig dosering i henhold til det anbefalede monoterapi-doseringsskema og den anbefalede dosis på 16 mg/kg var den gennemsnitlige (SD) C_{max} i serum 915 (410,3) mikrogram/ml, hvilket var omtrent 2,9 gange højere end efter den første infusion. Den gennemsnitlige (SD) serumkoncentration før dosering (dalværdi) efter afslutning af ugentlig dosering var 573 (331,5) mikrogram/ml.

Der blev gennemført fire farmakokinetiske populationsanalyser for at beskrive daratumumabs farmakokinetiske egenskaber og evaluere indflydelsen af kovariater på fordelingen af daratumumab hos patienter med myelomatose: analyse 1 (n = 223) omfattede patienter, som fik DARZALEX som monoterapi, og analyse 2 (n = 694), analyse 3 (n = 352) og analyse 4 (n = 355) omfattede patienter med myelomatose, som fik kombinationsbehandling med daratumumab. Analyse 2 omfattede 694 patienter (n = 326 for lenalidomid-dexamethason, n = 246 for bortezomib-dexamethason, n = 99 for pomalidomid-dexamethason, n = 11 for bortezomib-melphalan-prednison og n = 12 for bortezomib-thalidomid-dexamethason), analyse 3 omfattede 352 patienter (bortezomib-melphalan-prednison), og analyse 4 omfattede 355 patienter (lenalidomid-dexamethason).

Baseret på den farmakokinetiske populationsanalyse af daratumumab som monoterapi (analyse 1) nås *steady state* for daratumumab cirka 5 måneder inde i perioden med en dosis hver 4. uge (ved infusion

nr. 21), og middelforholdet (SD) mellem C_{max} ved *steady state* og C_{max} efter første dosis var 1,6 (0,5). Det gennemsnitlige (SD) centrale fordelingsvolumen er 56,98 (18,07) ml/kg.

Der blev gennemført yderligere tre farmakokinetiske populationsanalyser (analyse 2, analyse 3 og analyse 4) hos patienter med myelomatose, som fik kombinationsbehandling med daratumumab. Koncentration/tid-profilerne for daratumumab var de samme efter monoterapi og kombinationsbehandlinger. Den estimerede gennemsnitlige terminale halveringstid i forbindelse med kombinationsbehandling (lineær clearance) var cirka 15-23 dage.

Baseret på de fire farmakokinetiske populationsanalyser (analyse 1-4) blev legemsvægt identificeret som en statistisk signifikant kovariat for daratumumab-clearance. Derfor er dosering baseret på legemsvægt en passende strategi for dosering til patienter med myelomatose.

Der blev udført simuleringer af daratumumabs farmakokinetik for alle anbefalede doseringsregimer hos 1.309 patienter med myelomatose. Resultaterne af disse simuleringer bekræftede, at opdelt og enkelt dosering af første dosis giver samme farmakokinetik, med undtagelse af den farmakokinetiske profil på første dag af behandlingen.

Særlige populationer

Alder og køn
Ud fra fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser (1-4) hos patienter, som fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4), har alder (interval: 31-93 år) ingen klinisk vigtig indvirkning på daratumumabs farmakokinetik, og eksponeringen for daratumumab var den samme hos yngre patienter (< 65 år, n = 518) og ældre patienter (≥ 65 år til < 75 år, n = 761; ≥ 75 år, n = 334).

Køn påvirkede ikke eksponeringen for daratumumab i klinisk relevant grad i de farmakokinetiske populationsanalyser.

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der blev udført fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser på grundlag af eksisterende data for nyrefunktionen hos patienter, der fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4), som omfattede i alt 441 patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance [CrCl] ≥ 90 ml/min), 621 patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl < 90 og ≥ 60 ml/min), 523 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl < 60 og ≥ 30 ml/min) og 27 patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i terminalstadiet (CrCl < 30 ml/min) indgik i analysen. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i leverfunktion har sandsynligvis ingen indvirkning på eliminationen af daratumumab, da IgG1-molekyler som f.eks. daratumumab ikke metaboliseres i leveren.
Der blev udført fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4) med i alt 1.404 patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ øvre grænse for normal [ULN]), 189 med let nedsat leverfunktion (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og 8 patienter med moderat (TB > 1,5 x til 3,0 x ULN; n = 7) eller svært (TB > 3,0 x ULN; n = 1) nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion.

Race
På baggrund af fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som enten fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4), var

eksponeringen for daratumumab den samme hos hvide (n = 1.371) og ikke-hvide (n = 242) studiedeltagere.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske data er blevet udledt fra studier med daratumumab hos chimpanser og med et surrogat-anti-CD38-antistof hos cynomolgusaber. Der er ikke udført test for kronisk toksicitet.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at fastlægge daratumumabs karcinogene potentiale.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere daratumumabs potentielle virkninger på reproduktion eller udvikling.

Fertilitet

Der er ikke udført dyreforsøg for at fastlægge de potentielle virkninger på fertilitet hos hanner og hunner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

L-histidin
L-histidinhydrochlorid-monohydrat
L-methionin
Polysorbat 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal præparatet anvendes med det samme, medmindre den anvendte metode til åbning/fortynding udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar og må ikke være længere end 24 timer på køl (2 °C - 8 °C), beskyttet mod lys, efterfulgt af 15 timer (inklusiv infusionstid) ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C) og almindelig belysning. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den opnå stuetemperatur inden administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

5 ml koncentrat i hætteglas af type 1 med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med *flip-off*-låg indeholdende 100 mg daratumumab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

20 ml koncentrat i hætteglas af type 1 med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med *flip-off*-låg indeholdende 400 mg daratumumab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

DARZALEX leveres også som en startpakke, der indeholder 11 hætteglas (6 x 5 ml hætteglas + 5 x 20 ml hætteglas).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.
Infusionsvæsken skal klargøres med aseptisk teknik på følgende måde:

- Beregn dosis (mg), samlet volumen (ml) af DARZALEX-koncentrat og det nødvendige antal DARZALEX-hætteglas ud fra patientens vægt.
- Kontroller, at DARZALEX-koncentratet er farveløst til gult. Koncentratet må ikke bruges, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis det indeholder andre fremmedlegemer.
- Ved hjælp af aseptisk teknik fjernes et volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning fra infusionsposen/-beholderen svarende til det volumen DARZALEX-koncentrat, der skal bruges.
- Træk det nødvendige volumen DARZALEX-koncentrat op og fortynd det til det ønskede volumen ved at tilsætte det til en infusionspose/-beholder med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning (se pkt. 4.2). Infusionsposer/-beholdere skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE). Fortynding skal foretages under passende aseptiske forhold. Ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset skal bortskaffes.
- Vend forsigtigt posen/beholderen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Der kan dannes meget små, gennemsigtige til hvide proteinagtige partikler i den fortyndede opløsning, da daratumumab er et protein. Infusionsvæsken må ikke bruges, hvis den indeholder synlige, uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis der ses fremmedlegemer.
- Da DARZALEX ikke indeholder konserveringsmiddel, skal den fremstillede infusionsvæske administreres inden for 15 timer (inklusiv infusionstid), opbevaret ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C) og almindelig belysning.
- Hvis infusionsvæsken ikke anvendes med det samme, kan den opbevares i op til 24 timer på køl (2 °C - 8 °C) og beskyttet mod lys før administration. Må ikke nedfryses. Hvis opløsningen opbevares i køleskab, skal den opnå stuetemperatur inden administration.
- Administrer infusionsvæsken via intravenøs infusion med et infusionssæt, hvor der er påsat en flow-regulator og et indlejret sterilt, ikke-pyrogent polyethersulfon-filter (PES) med lav proteinbinding (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Der skal anvendes et administrationssæt af polyurethan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- DARZALEX må ikke infunderes sammen med andre midler i den samme intravenøse slange.
- Ikke anvendt infusionsvæske må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt produkt samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2016
Dato for seneste fornyelse: 6. januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 15 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1.800 mg daratumumab (120 mg daratumumab pr. ml).

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1κ-antistof mod CD38-antigen, fremstillet i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesiske hamstere) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas med 15 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 735,1 mg sorbitol (E420).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.
Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gul med en pH på 5,6 og en osmolalitet på 343 til 395 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Myelomatose

DARZALEX er indiceret:
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller med bortezomib, melphalan og prednison til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose.
- i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason eller bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået mindst én behandling.
- i kombination med pomalidomid og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som tidligere har fået én behandling med en proteasomhæmmer og lenalidomid og var refraktære over for lenalidomid, eller som tidligere har fået mindst to behandlinger, som inkluderede lenalidomid og en proteasomhæmmer, og som har udvist sygdomsprogression under eller efter den seneste behandling (se pkt. 5.1).
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som tidligere har fået behandling med en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel, og som har vist sygdomsprogression under den sidste behandling.

Ikke-symptomgivende myelomatose

DARZALEX som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose (se pkt. 5.1).

Letkæde (AL) amyloidose

DARZALEX er indiceret i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose.

4.2 Dosering og administration

Den subkutane formulering af DARZALEX er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun gives som subkutan injektion under anvendelse af de angivne doser.

De første 4 doser af DARZALEX skal administreres af en sundhedsperson, og den første dosis skal administreres på et sted, hvor der er adgang til genoplivningsudstyr.

DARZALEX er beregnet til brug under vejledning af en sundhedsperson. Efter at have modtaget grundig træning i forberedelse af produktet og subkutan injektionsteknik, kan en patient eller en patients omsorgsperson administrere de efterfølgende doser DARZALEX efter de første 4 doser, hvis en sundhedsperson finder, at det er hensigtsmæssigt og med opfølgning fra en sundhedsperson efter behov. Patienterne skal instrueres i at kontakte deres sundhedsperson, hvis der er symptomer fra subkutan injektion eller sygdom.

Det er vigtigt at kontrollere hætteglasetiketterne for at sikre, at den rigtige formulering (intravenøs eller subkutan formulering) anvendes, og at dosen gives til patienten som ordineret.

Hos patienter, som er i behandling med den intravenøse formulering, kan DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion anvendes som et alternativ til den intravenøse formulering af daratumumab fra og med den næste planlagte dosis.

Der skal administreres lægemidler før og efter injektion for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) med daratumumab. Se "Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse" nedenfor samt pkt. 4.4.

Dosering

Myelomatose
Skema for dosering i kombination med lenalidomid og dexamethason eller pomalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) og for monoterapi

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 1.

Tabel 1: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med lenalidomid og dexamethason (Rd), pomalidomid og dexamethason (Pd) (doseringsregime med 4-ugers serier) og monoterapi

Uger	**Skema**
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24[a]	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år).

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, som administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (regime med 6-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 2.

Tabel 2: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, melphalan og prednison ([VMP]; doseringsregime med 6-ugers serier)

Uger	**Skema**
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 54[a]	hver tredje uge (i alt 16 doser)
Uge 55 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 55.

Bortezomib gives to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie, efterfulgt af **en** gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier. For oplysninger om dosis og doseringsskema for VMP ved administration sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion henvises til pkt. 5.1.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) til behandling af nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 3.

Tabel 3: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason ([VTd]; doseringsregime med 4-ugers serier)

Behandlingsfase	**Uger**	**Skema**
Induktion	Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
	Uge 9 til 16[a]	hver anden uge (i alt 4 doser)
Stop for højdosiskemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uge 1 til 8[b]	hver anden uge (i alt 4 doser)

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 1 efter genopstart af behandlingen efter ASCT.

Dexamethason skal administreres med 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2, og med 40 mg på dag 1-2 og 20 mg på efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg skal administreres på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 5 og 6.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (regime med 4-ugers serier) til behandling af nydiagnosticerede patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 4.

Tabel 4: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason ([VRd]; doseringsregime med 4-ugers serier)

Behandlingsfase	**Uger**	**Skema**
Induktion	Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
	Uge 9 til 16[a]	hver anden uge (i alt 4 doser)

Stop for højdosiskemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uge 17 til 24[b]	hver anden uge (i alt 4 doser)
Vedligeholdelse	Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[c]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

[b] Uge 17 svarer til genopstart af behandling efter restitution fra ASCT.

[c] DARZALEX kan seponeres hos patienter, der har opnået MRD-negativitet, som opretholdes i 12 måneder, og som er blevet behandlet med vedligeholdelsesregime i mindst 24 måneder.

Dexamethason skal administreres med 40 mg på dag 1-4 og dag 9-12 af hver 28 dages-serie i løbet af induktion og konsolidering (serie 1-6).

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (regime med 3-ugers serier) til behandling af nydiagnosticerede patienter, som ikke er kandidater til ASCT

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 5.

Tabel 5: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason ([VRd]; doseringsregime med 3-ugers serier)

Uger	**Skema**
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 24[a]	hver tredje uge (i alt 6 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 af hver 21 dages serie i serie 1-8. Til patienter > 75 år og undervægtige patienter (BMI < 18,5) kan dexamethason administreres med 20 mg på dag 1, 4, 8 og 11.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Skema for dosering i kombination med bortezomib og dexamethason (regime med 3-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 6.

Tabel 6: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (Vd) (doseringsregime med 3-ugers serier)

Uger	**Skema**
Uge 1 til 9	ugentligt (i alt 9 doser)
Uge 10 til 24[a]	hver tredje uge (i alt 5 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 10.

[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

Dexamethason skal administreres med 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i de første 8 behandlingsserier med bortezomib, eller med en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år, undervægtige patienter (BMI < 18,5), patienter med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller patienter med tidligere intolerans over for steroidterapi.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Ikke-symptomgivende myelomatose
Doseringsplan for monoterapi (regime med 4-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 7.

Tabel 7: Ikke-symptomgivende myelomatose: skema for dosering af DARZALEX som monoterapi (doseringsregime med 4-ugers serier)[a]

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24[a]	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression eller højst 3 år[b]	hver fjerde uge

[a] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.
[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

AL amyloidose
Skema for dosering i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (regime med 4-ugers serier)

Den anbefalede dosis er 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion administreret over cirka 3-5 minutter i henhold til doseringsskemaet i tabel 8.

Tabel 8: AL amyloidose: skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason ([VCd]; doseringsregime med 4-ugers serier)[a]

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24[b]	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression[c]	hver fjerde uge

[a] I det kliniske studie blev DARZALEX givet indtil sygdomsprogression eller maksimalt 24 serier (~ 2 år) fra den første dosis af forsøgslægemidlet.
[b] Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.
[c] Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

For oplysninger om dosis og doseringsskema for lægemidler, der administreres sammen med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, henvises til pkt. 5.1 og det relevante produktresumé.

Glemt dosis
Hvis en planlagt dosis af DARZALEX glemmes, skal den administreres snarest muligt, og doseringsskemaet skal justeres i henhold til dette, så behandlingsintervallet opretholdes.

Dosisjustering
Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Det kan være nødvendigt at udsætte dosering for at give tid til gendannelse af blodlegemer i tilfælde af hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4). For oplysninger om lægemidler, der gives i kombination med DARZALEX, henvises til de relevante produktresuméer.

I kliniske studier var der ikke behov for ændringer af hyppighed eller dosis af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion for at håndtere IRR'er.

Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

Lægemidler før injektion
For at reducere risikoen for IRR'er skal alle patienter præmedicineres (oralt eller intravenøst) 1-3 timer før hver administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion på følgende måde:

- Kortikosteroid (med lang eller mellemlang virkningsvarighed)
  - Monoterapi:
    100 mg methylprednisolon eller ækvivalent. Efter den anden injektion kan dosis af kortikosteroid reduceres til 60 mg methylprednisolon.
  - Kombinationsbehandling:
    20 mg dexamethason (eller ækvivalent) administreret før hver injektion af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion. Når dexamethason er det specifikke kortikosteroid i baggrundsbehandlingen, fungerer behandlingsdosen af dexamethason i stedet som præmedicinering på dage med administration af DARZALEX (se pkt. 5.1). Der bør ikke tages andre specifikke kortikosteroider som en del af baggrundsbehandlingen (f.eks. prednison) på dage med administration af DARZALEX, hvis patienten har fået dexamethason (eller ækvivalent) som præmedicinering.
- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1.000 mg).
- Antihistamin (diphenhydramin 25 til 50 mg oralt eller intravenøst eller ækvivalent hermed).
- Leukotrienhæmmer (oralt montelukast 10 mg eller tilsvarende) anbefales på dag 1 i serie 1 til patienter med ikke-symptomgivende myelomatose.

Lægemidler efter injektion
Der skal administreres lægemidler efter injektion for at reducere risikoen for forsinkede IRR'er på følgende måde:

- Monoterapi:
  Der skal administreres oralt kortikosteroid (20 mg methylprednisolon eller en dosis ækvivalent hermed af et kortikosteroid med mellemlang eller lang virkningsvarighed i henhold til lokal standard) på hver af de to dage efter alle injektioner (startende dagen efter injektionen).
- Kombinationsbehandling:
  Overvej at administrere en lav oral dosis af methylprednisolon (≤ 20 mg) eller ækvivalent hermed dagen efter injektion af DARZALEX. Hvis der som del af baggrundsbehandlingen administreres et kortikosteroid (f.eks. dexamethason, prednison) dagen efter injektion af DARZALEX, vil det dog muligvis ikke være nødvendigt med yderligere lægemidler efter injektionen (se pkt. 5.1).

Hvis patienten ikke oplever væsentlige IRR'er efter de første tre injektioner, kan kortikosteroider efter injektion (bortset fra en eventuel baggrundsbehandling med kortikosteroider) seponeres.

Desuden skal det overvejes at give patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen lægemidler efter injektionen som f.eks. bronkodilatorer med kort og lang virkningstid samt inhalationskortikosteroider. Hvis patienten ikke oplever væsentlige IRR'er, kan disse inhalationslægemidler efter injektion seponeres efter de første fire injektioner efter lægens skøn.

Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus
Antiviral profylakse skal overvejes for at forebygge reaktivering af herpes zoster-virus.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat nyrefunktion. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat leverfunktion.
Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre
Dosisjustering anses ikke for at være nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population
DARZALEX' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år er ikke klarlagt.
Der foreligger ingen data.

Legemsvægt (> 120 kg)
Der er kun blevet undersøgt et begrænset antal patienter med en legemsvægt > 120 kg, der fik standarddosis (1.800 mg) DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, og virkningen hos disse patienter er ikke fastlagt. Der kan aktuelt ikke anbefales nogen dosisjustering baseret på legemsvægt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den subkutane formulering af DARZALEX er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun gives som subkutan injektion og i de angivne doser. Brug den korrekte teknik, når DARZALEX trækkes op fra hætteglasset. Undgå at bruge overførselskanyler med stor diameter eller stump spids eller flere punkteringer af proppen for at reducere forekomsten af gennemboring af proppen. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

For at undgå tilstopning af kanylen skal injektionskanylen eller det subkutane infusionssæt kobles til sprøjten umiddelbart før injektionen.

Injicer 15 ml DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i det subkutane væv i abdomen cirka 7,5 cm til højre eller venstre for navlen over cirka 3-5 minutter.
DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må ikke injiceres andre steder på kroppen, da der ikke foreligger nogen data.

Der skal skiftes mellem injektionsstederne fra den ene injektion til den anden.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må aldrig injiceres på steder, hvor huden er rød, har blå mærker, er øm, hård eller i områder med arvæv.

Hold en pause under administrationen eller nedsæt hastigheden, hvis patienten oplever smerter. Hvis smerterne ikke lindres ved at nedsætte injektionshastigheden, kan den resterende dosis indgives på et andet injektionssted på den modsatte side af abdomen.

Under behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på det samme sted som DARZALEX.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infusionsrelaterede reaktioner

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion kan medføre svære og/eller alvorlige IRR'er, herunder anafylaktiske reaktioner. I kliniske studier oplevede cirka 8,5 % (134/1.573) af patienterne en IRR. De fleste af IRR'erne forekom efter den første injektion og var af grad 1-2. IRR'er, der forekom ved efterfølgende injektioner, sås hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.8).

Mediantiden til indtræden af en IRR efter injektion med DARZALEX var 3,3 timer (interval 0,08 til 83 timer). Størstedelen af IRR'erne forekom på dagen for behandlingen. Forsinkede IRR'er er forekommet hos 1 % af patienterne.

Tegn og symptomer på IRR'er kan omfatte luftvejssymptomer som f.eks. tilstoppet næse, hoste, irritation i svælget, allergisk rhinitis, hvæsende vejrtrækning samt pyrexi, brystsmerter, pruritus, kulderystelser, opkastning, kvalme, hypotension og sløret syn. Der er forekommet svære reaktioner herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension, takykardi og okulære bivirkninger (herunder choroidal effusion, akut myopi og akut snævervinklet glaukom) (se pkt. 4.8).

Patienterne skal præmedicineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider, lige som de skal overvåges for og rådgives vedrørende IRR'er, særligt under og efter den første og anden injektion. For patienter med ikke-symptomgivende myelomatose bør præmedicinering med leukotrienhæmmere på dag 1 i serie 1 overvejes. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller en livstruende (grad 4) reaktion, skal der straks iværksættes passende akutbehandling. Behandlingen med DARZALEX skal seponeres straks og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

For at reducere risikoen for forsinkede IRR'er skal alle patienter have orale kortikosteroider efter injektion af DARZALEX (se pkt. 4.2). Patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom i anamnesen kan have behov for yderligere lægemidler efter injektionen for at håndtere respiratoriske komplikationer. Anvendelsen af lægemidler efter injektionen (f.eks. bronkodilatorer med kort og lang virkningstid og inhalationskortikosteroider) skal overvejes hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Hvis der opstår okulære symptomer, skal behandlingen med DARZALEX afbrydes, og der skal øjeblikkeligt søges rådgivning hos en oftalmolog, før DARZALEX genoptages (se pkt. 4.2).

Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan potensere neutropeni og trombocytopeni induceret af baggrundsbehandlingen (se pkt. 4.8).
Komplette blodtal skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen i henhold til producenternes ordinationsoplysninger for baggrundsterapierne. Patienter med neutropeni skal overvåges for tegn på infektion. Det kan være nødvendigt at udskyde DARZALEX for at give mulighed for gendannelse af blodlegemer. Hos patienter med lav legemsvægt, som fik den subkutane formulering af DARZALEX, sås der en øget forekomst af neutropeni. Dette var dog ikke forbundet med en øget forekomst af alvorlige infektioner. Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Overvej understøttende behandling med transfusioner eller vækstfaktorer.

Infektioner

DARZALEX kan forårsage alvorlige, livstruende eller letale infektioner (se pkt. 4.8).

Patienterne bør nøje monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og under behandling med DARZALEX og behandles på passende vis. Profylaktiske antimikrobielle stoffer i henhold til behandlingsvejledninger bør overvejes før, under eller efter behandlingen (se pkt. 4.2).

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab binder til CD38, der findes i lavt niveau på erytrocytter, hvilket kan medføre en positiv indirekte Coombs test. Det daratumumab-medierede positive resultat af en indirekte Coombs test kan vare ved i op til 6 måneder efter den sidste daratumumab-administration. Det skal bemærkes, at daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum. Påvisning af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

Patienterne bør typebestemmes og screenes, før behandling med daratumumab indledes. Fænotypebestemmelse kan overvejes i henhold til lokal praksis, før behandling med daratumumab indledes. Genotypebestemmelse af erytrocytter påvirkes ikke af daratumumab og kan udføres når som helst.

I tilfælde af en planlagt transfusion skal transfusionscentret oplyses om denne interferens med indirekte antiglobulintest (se pkt. 4.5). Hvis der bliver brug for transfusion i en nødsituation, kan der gives ikke-krydsmatchede ABO/RhD-forligelige erytrocytter i henhold til den lokale blodbanks procedurer.

Interferens med bestemmelse af komplet respons

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG kappa-antistof, som kan påvises med såvel SPE-analyser (serumproteinelektroforese) som IFE-analyser (immunfiksering), der anvendes til klinisk monitorering af endogent M-protein (se pkt. 4.5). Denne interferens kan påvirke bestemmelsen af komplet respons og af sygdomsprogression hos visse patienter med IgG kappa-myelomprotein.

Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om reaktivering af hepatitis B-virus, herunder dødelige tilfælde, hos patienter i behandling med DARZALEX. Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med DARZALEX.
Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med DARZALEX og i mindst seks måneder efter seponering. Sådanne patienter skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Det skal overvejes at konsultere en hepatitisekspert, hvis dette er klinisk relevant.
Behandlingen med DARZALEX skal seponeres hos patienter, der oplever reaktivering af HBV under behandlingen, og passende behandling iværksættes. Hos patienter med tilstrækkeligt velkontrolleret reaktivering af HBV skal genopstart af behandlingen med DARZALEX drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

Legemsvægt (> 120 kg)

Hos patienter med en legemsvægt på > 120 kg er der risiko for nedsat virkning af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder sorbitol (E420). Patienter med hereditær fruktoseintolerans (HFI) bør ikke få dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder også mindre end 1,0 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da daratumumab er et monoklonalt IgG1κ-antistof, er det ikke sandsynligt, at udskillelse i nyrerne og enzym-medieret metabolisme i leveren vil udgøre primære eliminationsveje. Som sådan forventes variationer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke at påvirke eliminationen af daratumumab. På grund af den høje affinitet til en unik epitop på CD38 forventes daratumumab ikke at ændre lægemiddelmetaboliserende enzymer.

Kliniske farmakokinetiske vurderinger med daratumumab i de intravenøse eller subkutane formuleringer og lenalidomid, pomalidomid, thalidomid, bortezomib, melphalan, prednison, carfilzomib, cyclophosphamid og dexamethason indikerede ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem daratumumab og disse småmolekylære lægemidler.

Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

Daratumumab bindes til CD38 på erytrocytter og interfererer med forligelighedstest, herunder screening for antistoffer og krydsmatching (se pkt. 4.4). Metoder til at mindske daratumumab-interferens omfatter behandling af reagens-erytrocytter med dithiothreitol (DTT) for at bryde daratumumab-bindingen eller andre lokalt validerede metoder. Da Kell-blodtypesystemet også er følsomt for DDT-behandling, skal Kell-negative portioner leveres efter udelukkelse eller identifikation af allo-antistoffer vha. DDT-behandlede erytrocytter. Som alternativ kan fæno- eller genotypebestemmelse også overvejes (se pkt. 4.4).

Interferens med serumproteinelektroforese- og immunfikseringstest

Daratumumab kan detekteres i SPE-analyser (serumproteinelektroforese) og IFE-analyser (immunfiksering), som anvendes til at monitorere monoklonale sygdomsimmunglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater hos patienter med IgG kappa-myelomprotein og påvirke den indledende vurdering af komplet respons i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). Hos patienter med vedvarende meget godt delvist respons, og hvor der er mistanke om daratumumab-interferens, skal det overvejes at anvende en valideret, daratumumab-specifik IFE-analyse for at skelne daratumumab fra andre tilbageværende endogene M-proteiner i serum fra patienten for at lette bestemmelsen af et komplet respons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/antikonception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception under og i 3 måneder efter seponering af behandling med daratumumab.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af daratumumab til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). DARZALEX bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.
En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med DARZALEX skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data, som kan fastlægge de potentielle virkninger af daratumumab på hanlig og hunlig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

DARZALEX påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog indberettet træthed hos patienter, der får daratumumab, og der skal tages højde for dette, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad (≥ 20 % af patienterne) med daratumumab (enten intravenøs eller subkutan formulering) ved administration enten som monoterapi eller kombinationsbehandling var IRR'er, træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, pyrexi, hoste, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, perifert ødem, perifer neuropati, infektion i øvre luftveje, muskuloskeletale smerter og COVID-19. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronchitis, infektion i øvre luftveje, sepsis, pulmonalt ødem, pyrexi, dehydrering, diarré, atrieflimren og synkope.

Sikkerhedsprofilen for den subkutane formulering af DARZALEX svarede til den for den intravenøse formulering, bortset fra en lavere forekomst af IRR'er. I fase III-studiet MMY3012 var neutropeni den eneste bivirkning, der blev indberettet med en ≥ 5 % højere hyppighed for den subkutane formulering af DARZALEX sammenlignet med intravenøs daratumumab (grad 3 eller 4: henholdsvis 13 % kontra 8 %).

Bivirkninger i tabelform

Tabel 9 giver en oversigt over de bivirkninger, der forekom hos patienter, der fik enten den subkutane eller den intravenøse formulering af DARZALEX.

Dataene afspejler eksponering for den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) hos 1.187 patienter med myelomatose. Dataene omfatter 260 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3012), som fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi, 149 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3013), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med pomalidomid og dexamethason (D-Pd), 351 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3014), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, lenalidomid og devamethason (D-VRd), og 197 patienter med nydiagnosticeret myelomatose, for hvem transplantation ikke var planlagt som indledende behandling, eller som ikke var kandidater til transplantation, fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3019), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd). Dataene afspejler også tre åbne, kliniske studier, hvor patienterne fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi (n = 31, MMY1004 og MMY1008) eller i kombination med enten bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP, n = 67), lenalidomid og dexamethason (D-Rd, n = 65) eller bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd, n = 67) (MMY2040). Data afspejler eksponering hos 193 patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose fra et randomiseret fase III-studie (SMM3001), hvor patienterne fik DARZALEX subkutan formulering som monoterapi. Desuden afspejler dataene eksponering hos 193 patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (AMY3001), hvor patienterne fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (D-VCd).

Sikkerhedsdataene afspejler også eksponering over for intravenøs daratumumab (16 mg/kg) hos 2.324 patienter med myelomatose, herunder 1.910 patienter, som fik intravenøs daratumumab i

kombination med baggrundsbehandlinger, og 414 patienter, som fik intravenøs daratumumab som monoterapi. Bivirkninger indberettet efter markedsføringen er også medtaget.

Hyppighed defineres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000).

Tabel 9: Bivirkninger hos patienter med myelomatose, herunder ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose, og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab

Systemorganklasse	**Bivirkning**	**Hyppighed**	**Forekomst (%)**	
			Alle grader	**Grad 3-4**
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje[a]	Meget almindelig	46	3
	COVID-19 [a,g]		23	6
	Pneumoni[a]		19	11
	Bronchitis[a]		14	1
	Urinvejsinfektion	Almindelig	7	1
	Sepsis[a]		4	4
	Cytomegalovirus-infektion[a]	Ikke almindelig	< 1	< 1[#]
	Reaktivering af hepatitis B-virus[a]		< 1	< 1
Blod og lymfesystem	Neutropeni[a]	Meget almindelig	42	36
	Trombocytopeni[a]		30	18
	Anæmi[a]		26	11
	Lymfopeni[a]		12	10
	Leukopeni[a]		11	6
Immunsystemet	Hypo-gammaglobulinæmi[a]	Almindelig	3	< 1[#]
	Anafylaktisk reaktion[b]	Sjælden	-	-
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi[a]	Meget almindelig	10	3
	Nedsat appetit		10	< 1
	Hyperglykæmi	Almindelig	6	3
	Hypokalcæmi		6	1
	Dehydrering		2	1[#]
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Meget almindelig	17	1[#]
Nervesystemet	Perifer neuropati	Meget almindelig	31	4
	Hovedpine		11	< 1[#]
	Svimmelhed	Almindelig	9	< 1[#]
	Paræstesi		9	< 1
	Synkope		3	2[#]
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	4	1
Vaskulære sygdomme	Hypertension[a]	Almindelig	9	4
	Hypotension[a]		7	1
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste[a]	Meget almindelig	22	< 1[#]
	Dyspnø[a]		18	2
	Pulmonalt ødem[a]	Almindelig	1	< 1
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig	33	5
	Forstoppelse		28	1
	Kvalme		22	1[#]
	Abdominalsmerter[a]		15	1
	Opkastning		13	1[#]
	Pancreatitis[a]	Almindelig	1	< 1
Hud og subkutane væv	Udslæt	Meget almindelig	12	1[#]
	Pruritus	Almindelig	6	< 1[#]

Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskuloskeletale smerter[a,h]	Meget almindelig	35	3
	Artralgi		14	1
	Muskelspasmer		12	< 1[#]
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	24	4
	Perifert ødem[a]		24	1
	Pyrexi		22	1
	Asteni		19	2
	Reaktioner på injektionsstedet[d,e]		10	0
	Kulderystelser	Almindelig	8	< 1[#]
Undersøgelser	Vægttab	Almindelig	7	< 1[#]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner[c]			
	Intravenøs daratumumab[f]	Meget almindelig	39	5
	Subkutan daratumumab[e]	Almindelig	9	1

[#] Ingen grad 4.

[a] Angiver gruppering af termer.

[b] Baseret på bivirkninger efter markedsføringen.

[c] Infusionsrelaterede reaktioner omfatter termer fastlagt af investigatorerne som værende relateret til infusion/injektion af daratumumab.

[d] Reaktioner på injektionsstedet omfatter termer fastlagt af investigatorerne som værende relateret til injektion af daratumumab.

[e] Hyppighed baseret udelukkende på studier med subkutan daratumumab (n = 1.573).

[f] Hyppighed baseret udelukkende på studier med intravenøs daratumumab (n = 2.324).

[g] Incidensen er baseret på en undergruppe af patienter, der fik mindst én dosis af forsøgsmidlet den 1. februar 2020 eller derefter (starten af COVID-19-pandemien) fra studie MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013, og alle patienter, der blev behandlet med daratumumab, fra studierne MMY3014, MMY3019 og SMM3001 (N = 1.177).

[h] Muskuloskeletale smerter omfatter rygsmerter, flankesmerter, lyskesmerter, muskuloskeletale brystsmerter, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletal stivhed, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmerter og smerter i ekstremiteterne.

Bemærk: Baseret på 3.897 patienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)
I kliniske studier (monoterapi og kombinationsbehandlinger; n = 1.573) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af IRR'er af enhver grad 7,5 % efter den første injektion af DARZALEX (1.800 mg, uge 1), 0,5 % ved injektionen i uge 2 og 1,3 % ved efterfølgende injektioner. IRR'er af grad 3 og 4 sås hos henholdsvis 0,8 % og 0,1 % af patienterne.

Tegn og symptomer på IRR'er kan omfatte luftvejssymptomer som f.eks. tilstoppet næse, hoste, irritation i svælget, allergisk rhinitis, hvæsende vejrtrækning samt pyrexi, brystsmerter, pruritus, kulderystelser, opkastning, kvalme, sløret syn og hypotension. Der er forekommet svære reaktioner herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension, takykardi og okulære bivirkninger (herunder choroidal effusion, akut myopi og akut snævervinklet glaukom) (se pkt. 4.4).

Reaktioner på injektionsstedet
I kliniske studier (n = 1.573) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af reaktioner på injektionsstedet af enhver grad 10,2 %. Der var ingen reaktioner på injektionsstedet af grad 3 eller 4. Den mest almindelige (> 1 %) reaktion på injektionsstedet var erytem og udslæt.

Infektioner
Hos patienter med myelomatose, som fik daratumumab som monoterapi, svarede den samlede forekomst af infektioner for den subkutane formulering af DARZALEX (52,9 %) til den intravenøse

formulering af DARZALEX (50,0 %). Infektioner af grad 3 eller 4 forekom også med en tilsvarende hyppighed for den subkutane formulering af DARZALEX (11,7 %) og intravenøs daratumumab (14,3 %). De fleste infektioner kunne behandles og førte sjældent til seponering af behandlingen. Pneumoni var den hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 infektion på tværs af studierne. I aktivt kontrollerede studier forekom seponering af behandlingen som følge af infektioner hos 1-4 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang var primært som følge af pneumoni og sepsis.

Hos patienter med myelomatose, som fik intravenøs daratumumab som kombinationsbehandling, blev følgende rapporteret:
Grad 3 eller 4 infektioner:
Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.
Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %, D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.
Grad 5 (dødelige) infektioner:
Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd:2 %.
Studier med nydiagnosticerede patienter: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Hos patienter med myelomatose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:
Grad 3 eller 4 infektioner: DPd: 28 %, Pd: 23 %; D-VRd (kandidater til transplantation): 35 %, VRd (kandidater til transplantation): 27 %; D-VRd (ikke kandidater til transplantation): 40 %, VRd (ikke kandidater til transplantation): 32 %
Grad 5 (dødelige) infektioner: DPd: 5 %, Pd: 3 %; D-VRd (kandidater til transplantation): 2 %, VRd (kandidater til transplantation): 3 %; D-VRd (ikke kandidater til transplantation): 8 %, VRd (ikke kandidater til transplantation): 6 %
Forklaring: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; Pd = pomalidomid-dexamethason; VMP = bortezomib-melphalan-prednison, VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason; VRd=bortezomib-lenalidomid-dexamethason.

Hos patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose, der fik DARZALEX subkutan formulering som monoterapi, blev følgende rapporteret:
Grad 3 eller 4 infektioner: DARZALEX subkutan formulering: 16 %
Grad 5 infektioner: DARZALEX subkutan formulering: 1 %

Hos patienter med AL amyloidose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:
Grad 3 eller 4 infektioner: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %
Grad 5 infektioner: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %
Forklaring: D = daratumumab; VCd = bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason

Hæmolyse
Der er en teoretisk risiko for hæmolyse. Der vil blive udført kontinuerlig monitorering for dette sikkerhedssignal i de kliniske studier og sikkerhedsdata efter markedsføringen.

Hjertesygdomme og AL amyloidose-relateret kardiomyopati
Størstedelen af patienterne i AMY3001 havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline* (D-VCd 72 % *vs.* VCd 71 %). Grad 3 eller 4 hjertesygdomme forekom hos 11 % af D-VCd-patienterne sammenlignet med 10 % af VCd-patienterne, mens alvorlige hjertesygdomme forekom hos 16 % *vs.* 13 % af henholdsvis D-VCd- og VCd-patienterne. Alvorlige hjertesygdomme, der forekom hos ≥ 2 % af patienterne, omfattede hjertesvigt (D-VCd 6,2 % *vs.* VCd 4,3 %), hjertestop D-VCd 3,6 % *vs.* VCd 1,6 %) og atrieflimren (D-VCd 2,1 % *vs.* VCd 1,1 %). Alle D-VCd-patienter, som fik alvorlige eller dødelige hjertesygdomme, havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline*. Den længere mediane varighed af behandlingen i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen (henholdsvis 9,6 måneder *vs.* 5,3 måneder) skal tages i betragtning ved sammenligning af hyppigheden af hjertesygdomme mellem de to behandlingsgrupper. Eksponeringsjusterede incidensrater (antal patienter med hændelsen pr. 100 patient-måneder med risiko) for overordnet grad 3 eller 4

hjertesygdom (1,2 *vs.* 2,3), hjertesvigt (0,5 *vs.* 0,6), hjertestop (0,1 *vs.* 0,0) og atrieflimren (0,2 *vs.* 0,1) var sammenlignelige mellem henholdsvis D-VCd-armen og VCd-armen.

Med en median opfølgning på 11,4 måneder, skyldtes samlede dødsfald (D-VCd 14 % *vs.* VCd 15 %) i studie AMY3001 primært AL amyloidose-relateret kardiomyopati i begge behandlingsarme.

Andre særlige populationer

I fase III-studiet MMY3007, hvor behandling med D-VMP blev sammenlignet med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation, svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) til den samlede population (se pkt. 5.1).

Ældre patienter
Af de 4.553 patienter, som fik den anbefalede dosis af daratumumab (n = 1.615 subkutant, n = 2.938 intravenøst) var 38 % i alderen 65 til under 75 år, og 15 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning på baggrund af alder. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere hos ældre end hos yngre patienter. Blandt patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (n = 1.976) var de mest almindelige alvorlige bivirkninger, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år), pneumoni og sepsis. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 777), var den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 75 år), pneumoni. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 351), var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år). Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, for hvem transplantation ikke var planlagt som indledende behandling, eller som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 197), var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år). Blandt patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose (n = 193) var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år). Blandt patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose (n = 193) var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 65 år).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der har ikke været tilfælde af overdosering i kliniske studier.

Behandling

Der findes intet specifikt antidot til daratumumab. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FC01.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder rekombinant hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 virker lokalt og forbigående og nedbryder hyaluronan ((HA), et naturligt forekommende glykosaminglykan, der findes over alt i kroppen) i den ekstracellulære matrix i det subkutane lag ved at spalte forbindelsen mellem de to sukkerstoffer (N-acetylglucosamin og glucuronsyre), som udgør HA. rHuPH20 har en halveringstid i huden på mindre end 30 minutter. Hyaluronanniveauet i subkutane væv vender tilbage til normalen inden for 24 til 48 timer på grund af hyaluronans hurtige biosyntese.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1κ-antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på overfladen af celler ved en række forskellige hæmatologiske maligniteter, herunder klonale plasmaceller ved myelomatose og AL amyloidose, og på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.

Det er påvist, at daratumumab er en potent hæmmer af vækst *in vivo* af CD38-udtrykkende tumorceller. På grundlag af *in vitro*-studier ser det ud til, at daratumumab gør brug af flere effektorfunktioner, hvilket medfører immunmedieret tumorcelledød. Disse studier antyder, at daratumumab kan inducere tumorcellelyse gennem komplement-afhængig cytotoksicitet, antistof-afhængig cellemedieret cytotoksicitet og antistof-afhængig cellulær fagocytose ved sygdomme, hvor CD38 udtrykkes. En undergruppe af myeloid-afledte suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) mindskes på grund af daratumumab-medieret cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) vides også at udtrykke CD38 afhængigt af udviklingsstadie og aktiveringsniveau. Ved behandling med daratumumab blev der observeret væsentlige stigninger i det absolutte antal CD4+- og CD8+-T-celler samt procentdelen af lymfocytter i perifert fuldblod og knoglemarv. Desuden bekræftede DNA-sekventering af T-cellereceptorer, at T-cellernes klonalitet blev øget ved behandling med daratumumab, hvilket tyder på immunmodulerende virkninger, som kan bidrage til det kliniske respons.

Daratumumab inducerede apoptose *in vitro* efter Fc-medieret krydsbinding. Desuden modulerede daratumumab den enzymatiske aktivitet af CD38 ved at hæmme cyklaseaktivitet og stimulere hydrolaseaktivitet. Den kliniske betydning af disse *in vitro* virkninger og implikationerne for tumorvækst er ikke klarlagt til fulde.

Farmakodynamisk virkning

NK- (naturlige dræberceller)-celletal og T-celletal
NK-celler vides at udtrykke høje niveauer af CD38 og er følsomme for daratumumab-medieret cellelyse. Der blev observeret fald i absolutte tal og procentdele af det samlede antal NK-celler (CD16+CD56+) og aktiverede NK-celler (CD16+$CD56^{dim}$) i perifert fuldblod og knoglemarv ved behandling med daratumumab. Niveauet af NK-celler ved *baseline* viste dog ingen forbindelse med klinisk respons.

Immunogenicitet

Hos patienter med myelomatose, herunder ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose, og AL amyloidose, der blev behandlet med subkutan daratumumab som monoterapi og kombinationsbehandling i kliniske studier, udviklede færre end 1 % af patienterne behandlingsrelaterede anti-daratumumab-antistoffer og 8 patienter testede positivt for neutraliserende antistoffer.

Hos patienter med myelomatose, herunder ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose, og AL amyloidose var forekomsten af behandlingsudløste anti-rHuPH20-antistoffer 8,9 % (133/1.491) hos patienter, som fik enten den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi og 1 patient testede positivt for neutraliserende antistoffer. Anti-rHuPH20-antistofferne syntes ikke at påvirke

eksponeringen for daratumumab. Den kliniske relevans af udviklingen af anti-daratumumab- eller anti-rHuPH20-antistoffer efter behandling med den subkutane formulering af DARZALEX kendes ikke.

Kliniske erfaring med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (subkutan formulering)

Monoterapi – recidiverende/refraktær myelomatose
MMY3012, et åbent, randomiseret fase III-studie af non-inferioritet, sammenlignede virkning og sikkerhed af behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (1.800 mg) kontra intravenøs (16 mg/kg) daratumumab hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst 3 tidligere behandlingslinjer, herunder en proteasomhæmmer (PI) og et immunmodulerende middel (IMiD), eller som var dobbeltrefraktære over for en PI og et IMiD. Behandlingen fortsatte indtil uacceptabel toksicitet eller sygdomsprogression.

I alt 522 patienter blev randomiseret: 263 til armen med den subkutane formulering af DARZALEX og 259 til armen med intravenøs daratumumab. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen for patienterne var 67 år (interval: 33-92 år), 55 % var mænd og 78 % var kaukasiere. Medianvægten for patienterne var 73 kg (interval: 29-138 kg). Patienterne havde i gennemsnit fået 4 tidligere behandlingslinjer. I alt 51 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). 100 % af patienterne var tidligere blevet behandlet med både PI(’er) og ImiD(’er), og de fleste patienter var refraktære over for en tidligere systemisk behandling, herunder både PI og ImiD (49 %).

Studiet nåede sine co-primære endepunkter, samlet responsrate (ORR) i henhold til IMWG-responskriterierne (tabel 10) og maksimal C_{dal} ved serie 3 dag 1 før dosering (se pkt. 5.2).

Tabel 10: Nøgleresultater fra studie MMY3012

	Subkutan daratumumab (n = 263)	**Intravenøs daratumumab (n = 259)**
Primært endepunkt		
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % CI (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Ratio af responsrater (95 % CI)[b]		1,11 (0,89; 1,37)
CR eller bedre, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Delvist respons (PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundært endepunkt		
Ratio af infusionsrelaterede reaktioner, n (%)[c]	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)
Progressionsfri overlevelse, måneder		
Median (95 % CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (95 % CI)		0,99 (0,78; 1,26)

[a] Baseret på *intent-to-treat*-populationen.

[b] p-værdi < 0,0001 fra *Farrington-Manning*-test for non-inferioritetshypotese.

[c] Baseret på sikkerhedspopulation. P-værdi < 0,0001 fra *Cochran-Mantel-Haenszel Chi*^{2}-test.

Efter en median opfølgning på 29,3 måneder var median OS 28,2 måneder (95 % CI: 22,8; NE) i den gruppe, der fik den subkutane formulering af DARZALEX, og den var 25,6 måneder (95 % CI: 22,1; NE) i den gruppe, der fik intravenøs daratumumab.

Sikkerheds- og tolerabilitetsresultater, herunder hos patienter med lav vægt, svarede til den kendte sikkerhedsprofil for den subkutane formulering af DARZALEX og intravenøs daratumumab.

Resultaterne fra det modificerede CTSQ, et patientrapporteret resultatspørgeskema, som evaluerer patienternes tilfredshed med deres behandling, viste, at patienter, der fik den subkutane formulering af

DARZALEX, var mere tilfredse med deres behandling sammenlignet med patienter, der fik intravenøs daratumumab. Åbne studier er imidlertid udsat for bias.

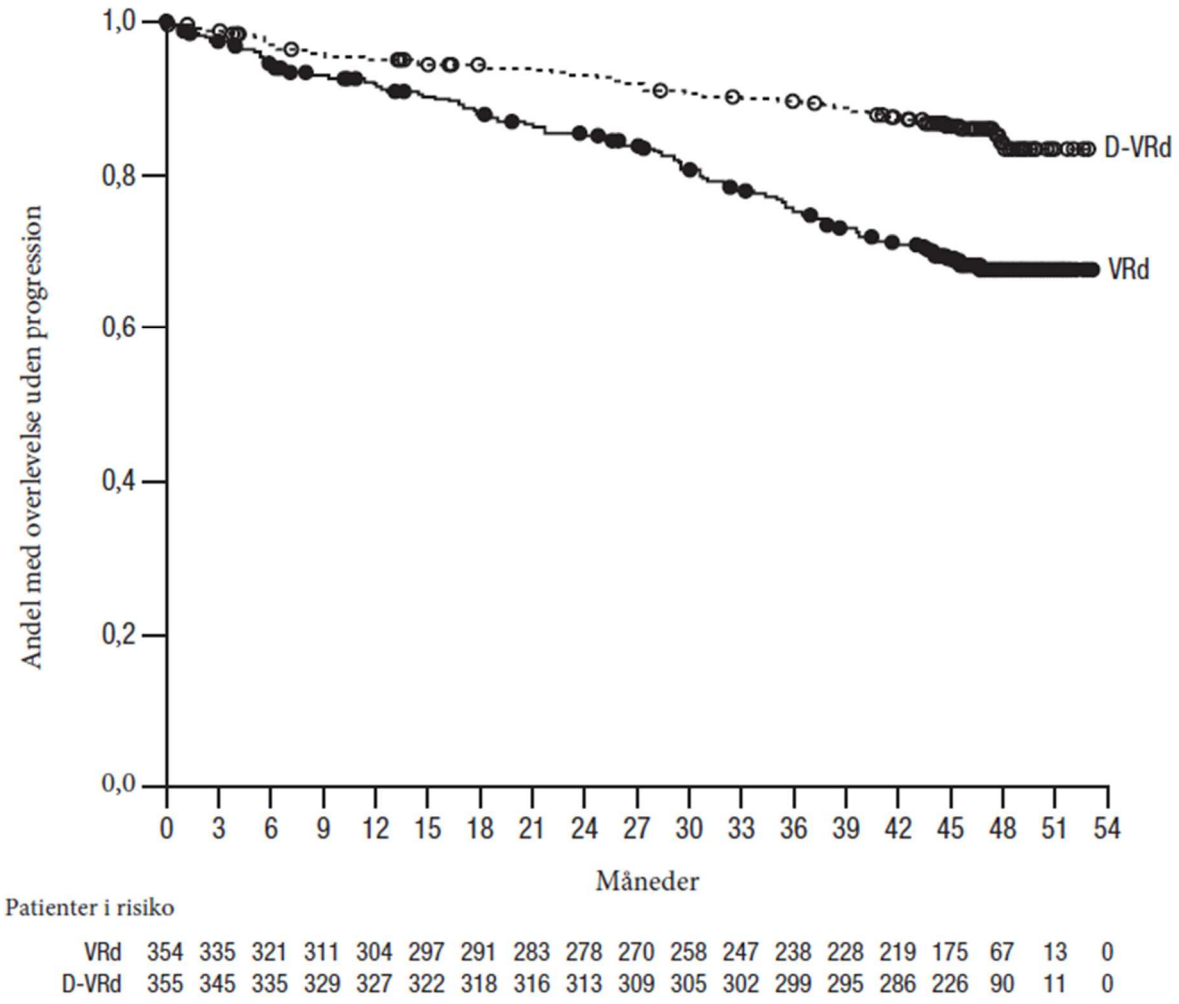
Kombinationsbehandlinger ved myelomatose

Kombinationsbehandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)
Studie MMY3014, var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III studie, der sammenlignede induktionsbehandling og konsolideringsbehandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd), efterfulgt af vedligeholdelse med DARZALEX i kombination med lenalidomid, med behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRd), efterfulgt af vedligeholdelse med lenalidomid, hos patienter i alderen 70 år eller yngre med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til ASCT, indtil dokumenteret sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. En kortvarig akut behandling med kortikosteroid (svarende til dexamethason 40 mg/dag i maksimalt 4 dage) var tilladt før behandling. Patienter fik den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) én gang om ugen (på dag 1, 8, 15 og 22) for serie 1-2, efterfulgt af én gang hver anden uge (på dag 1 og 15) for serie 3-6. Som vedligeholdelse (serie 7+) fik patienter den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) én gang hver fjerde uge. Patienter som opnåede MRD-negativitet, der er vedvarende i 12 måneder, og som var behandlet med vedligeholdelse i mindst 24 måneder, seponerede behandlingen med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg). Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal 2 gange om ugen i 2 uger (på dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne serier 1-6 på 28 dage (4 uger). Lenadomid blev administreret oralt med en dosis på 25 mg dagligt på dag 1 til 21 under serie 1-6. Som vedligeholdelse (serie 7+) fik patienterne 10 mg lenalidomid dagligt på dag 1-28 (kontinuerligt) af hver serie indtil dokumenteret sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dexamethason (oralt eller intravenøst) blev administreret med en dosis på 40 mg på dag 1-4 og dag 9-12 af serie 1-6. På dagene med injektion af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) blev dosen af dexamethason administreret oralt eller intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger.

I alt 709 patienter blev randomiseret: 355 til D-VRd-armen, og 354 til VRd-armen. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 60 (interval: 31-70 år). Størstedelen var mænd (59 %), 64 % havde en ECOG-performancescore på 0, 31 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 5 % havde en ECOG-performancescore på 2. Desuden havde 51 % ISS stadie I, 34 % havde ISS stadie II, og 15 % havde ISS stadie III, 75 % havde en standard cytogenetisk risiko, 22 % havde en høj cytogenetisk risiko (del17p, t[4;14], t[14;16]), og 3 % havde en ubestemt cytogenetisk risiko.

Med en median opfølgning på 47,5 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3014 en forbedring i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen (HR = 0,42; 95 % CI: 0,30, 0,59; p < 0,0001). Median PFS blev ikke opnået i nogen af armene.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3014



Yderligere effektresultater fra studie MMY3014 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

Tabel 11: Effektresultater fra studie MMY3014[a]

	D-VRd (n = 355)	**VRd (n = 354)**	**Oddsratio (95 % CI)[d]**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	343 (96,6 %)	332 (93,8 %)	
Stringent komplet respons (sCR)	246 (69,3 %)	158 (44,6 %)	
Komplet respons (CR)	66 (18,6 %)	90 (25,4 %)	
Meget godt delvist respons (VGPR)	26 (7,3 %)	68 (19,2 %)	
Delvist respons (PR)	5 (1,4 %)	16 (4,5 %)	
CR eller bedre (sCR+CR)	312 (87,9 %)	248 (70,1 %)	3,13 (2,11; 4,65)
95 % CI (%)	(84,0 %, 91,1 %)	(65,0 %, 74,8 %)	
p-værdi[b]			< 0,0001
Samlet MRD-negativitetsrate[a,c]	267 (75,2 %)	168 (47,5 %)	3,40 (2,47; 4,69)
95 % CI (%)	(70,4 %, 79,6 %)	(42,2 %, 52,8 %)	
p-værdi[b]			< 0,0001

D-VRd=daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; VRd=bortezomib-lenalidomid-dexamethason; MRD=minimal restsygdom; CI=konfidensinterval

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[c] Patienter opnåede både MRD-negativitet (tærskel på 10^{-5}) og CR eller bedre

[d] *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt

Kombinationsbehandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, for hvem autolog stamcelletransplantation (ASCT) ikke er planlagt som indledende behandling, eller som ikke er kandidater til ASCT

Studie MMY3019, var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, der sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd) med behandling med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (VRd), hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, for hvem ASCT ikke var planlagt som indledende behandling, eller som ikke var kandidater til ASCT. En kortvarig akut behandling med kortikosteroid (svarende til dexamethason 40 mg/dag i maksimalt 4 dage) var tilladt før behandling. Patienterne fik den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) én gang om ugen (på dag 1, 8 og 15) for serie 1-2, efterfulgt af én gang hver tredje uge for serie 3-8 og én gang hver fjerde uge i serie 9 og derefter indtil dokumenteret sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal 2 gange om ugen (på dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne serier 1-8 på 21 dage (3 uger). Lenalidomid blev administreret oralt med en dosis på 25 mg dagligt på dag 1 til 14 under serie 1-8 og på dag 1-21 under serie 9 og derefter. Dexamethason blev administreret oralt med en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i serie 1-8 på 21 dage (3 uger) og på dag 1, 8, 15 og 22 i serie 9 og derefter på 28 dage (4 uger). På dagene med injektion af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) blev dosen af dexamethason administreret oralt eller intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger.

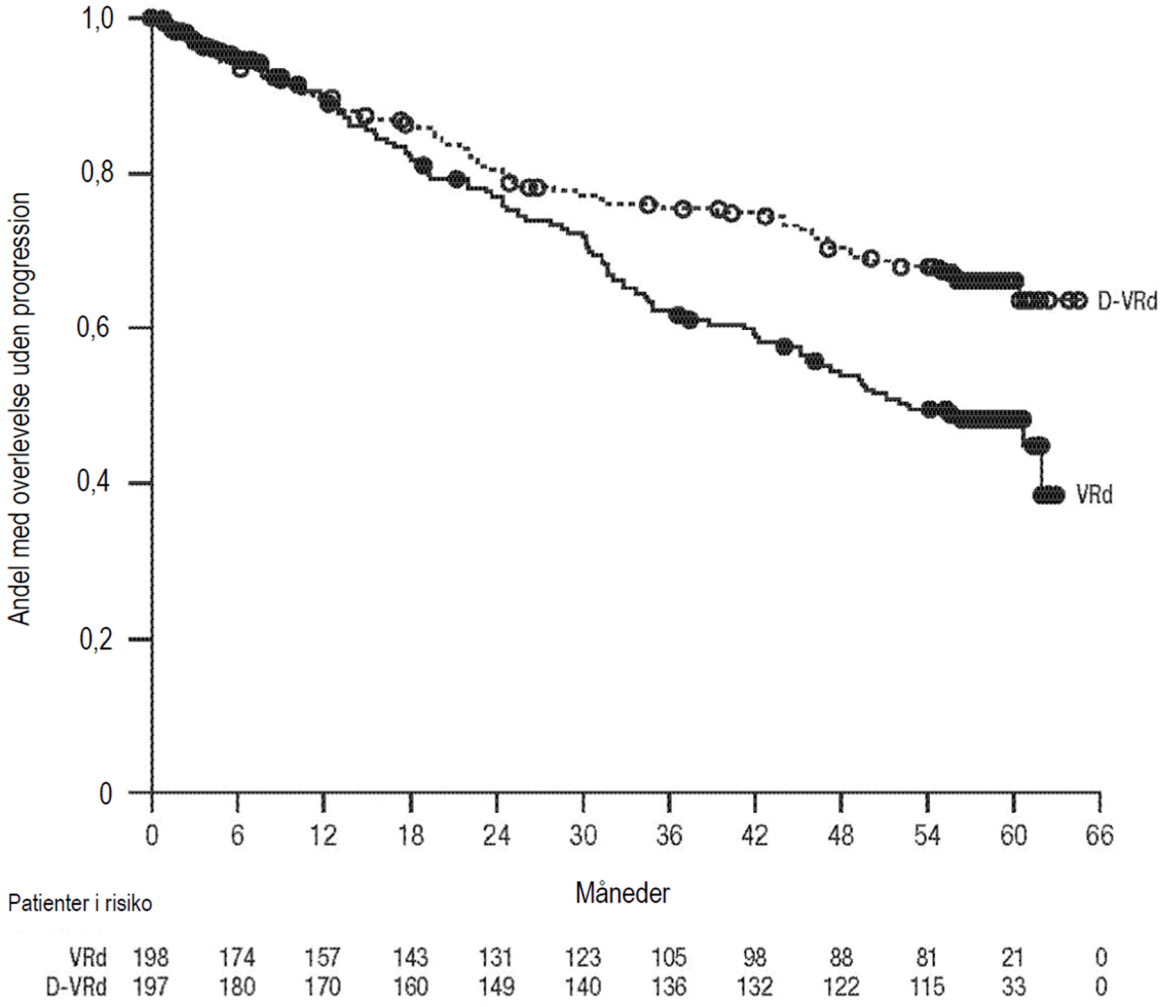
I alt 395 patienter blev randomiseret: 197 til D-VRd-armen, og 198 til VRd-armen. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 70 (interval: 31-80 år). Halvtreds procent var mænd, 39 % havde en ECOG-performancescore på 0, 51 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 9 % havde en ECOG-performancescore på 2. Atten procent var under 70 år og var ikke kandidater til transplantation, og 27 % var under 70 år og fik transplantationen udsat. Desuden havde 34 % ISS stadie I, 38 % havde ISS stadie II, 28 % havde ISS stadie III, 75 % havde en standard cytogenetisk risiko, 13 % havde en høj cytogenetisk risiko (del17p, t[4;14], t[14;16]), og 11 % havde en ubestemt cytogenetisk risiko.

Med en median opfølgning på 22,3 måneder viste den primære analyse af MRD i studie MMY3019 en forbedring i samlet MRD-negativitetsrate (med NGS på eller under10^{-5}) for patienter, der nåede CR eller bedre i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. De samlede MRD-negativitetsrater var 53,3 % (95 % CI: 46,1; 60,4) i D-VRd-armen og 35,4 % (95 % CI: 28,7; 42,4) i VRd-armen (oddsratio [D-VRd *versus* VRd] 2,07 med 95 % CI: 1,38; 3,10; p = 0,0004).

På tidspunktet for den primære MRD-analyse sås der en forbedring i raten for samlet CR eller bedre i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. Raterne for samlet CR eller bedre var 76,6 % (95 % CI: 70,1; 82,4) i D-VRd-armen og 59,1 % (95 % CI: 51,9; 66,0) i VRd-armen (oddsratio [D-VRd *versus* VRd] 2,31; 95 % CI: 1,48; 3,60; p = 0,0002).

Med en median opfølgning på 39 måneder viste en interimanalyse af PFS i studie MMY3019 en forbedring af PFS i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen (HR = 0,61; 95 % CI: 0,42; 0,90; p = 0,0104). Den mediane PFS blev ikke nået i hverken den ene eller den anden arm. Med mere modne PFS-data ved den endelige PFS-analyse forbedredes behandlingseffekten for PFS med en *hazard ratio* på 0,57 (95 % CI: 0,41; 0,79). Den mediane PFS blev ikke nået i D-VRd-armen og var 52,6 måneder i VRd-armen.

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for PFS ved endelig analyse i studie MMY3019



På tidspunktet for interim PFS-analysen sås der en forbedring i vedvarende MRD-negativitetsrate over 1 år (med NGS på eller under 10^{-5}) for patienter, der nåede CR eller bedre i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. Raterne for vedvarende MRD-negativitet var 42,6 % (95 % CI: 35,6; 49,9) i D-VRd-armen og 25,3 % (95 % CI: 19,4; 31,9) i VRd-armen (oddsratio [D-VRd *versus* VRd] 2,18 med 95 % CI: 1,42; 3,34; p = 0,0003).

Yderligere effektresultater fra studie MMY3019 præsenteres i tabel 12 nedenfor.

Tabel 12: Effektresultater fra den endelige PFS-analyse i studie MMY3019[a]

	D-VRd (n = 197)	**VRd (n = 198)**
Samlet MRD-negativitetsrate[b]	120 (60,9 %)	78 (39,4 %)
Oddsratio (95 % CI)[c]	2,37 (1,58; 3,55)_	
Vedvarende MRD-negativitetsrate[d]	96 (48,7 %)	52 (26,3 %)
Oddsratio (95 % CI)[c]	2,63 (1,73; 4,00)	
Samlet CR eller bedre (sCR+CR)	160 (81,2 %)	122 (61,6 %)
Oddsratio (95 % CI)[c]	2,73 (1,71; 4,34)	
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	191 (97,0 %)	184 (92,9 %)
Stringent komplet respons (sCR)	128 (65,0 %)	88 (44,4 %)
Komplet respons (CR)	32 (16,2 %)	34 (17,2 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	23 (11,7 %)	50 (25,3 %)
Delvist respons (PR)	8 (4,1 %)	12 (6,1 %)

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population, median opfølgning på 59 måneder.

[b] Patienterne opnåede både MRD-negativitet (tærskel på eller under 10^{-5}) og CR eller bedre.

[c] Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles ratio for stratificerede tabeller er anvendt. Stratificeringsfaktorerne er: ISS-stadie (I, II, III), alder, transplantationsegnethed (< 70 år ikke egnet, eller alder < 70 år og afvisning af transplantation, eller alder ≥ 70 år som randomiseret. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for D-VRd.

[d] Vedvarende MRD-negativitet defineres som MRD-negativ og bekræftet med mindst 1 års mellemrum uden MRD-positivitet i mellemtiden.

Kombinationsbehandlinger ved myelomatose

MMY2040 var et åbent studie til evaluering af virkning og sikkerhed af den subkutane formulering af DARZALEX 1.800 mg:

- i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke er kandidater til transplantation. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie (serie 1; 8 doser), efterfulgt af administration en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier (serie 2-9; 4 doser pr. serie). 9 mg/m^2 melphalan og 60 mg/m^2 prednison blev administreret oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ugers serier (serie 1-9). Behandlingen med den subkutane formulering af DARZALEX blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- i kombination med lenalidomid og dexamethason (D-Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose. Lenalidomid (25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med lavdosis dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år eller med et BMI < 18,5). DARZALEX subkutan formulering blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
- i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som er kandidater til transplantation. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1 og 2. Lenalidomid blev administreret oralt med 25 mg en gang dagligt på dag 1-14. Lavdosis dexamethason blev administreret med 40 mg/uge i 3-ugers serier. Samlet behandlingsvarighed var 4 serier.

I alt 199 patienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) deltog. Effektresultater blev bestemt med en computeralgoritme under anvendelse af IMWG-kriterierne. Studiet opnåede sit primære endepunkt ORR for D-VMP og D-Rd og det primære endepunkt VGPR eller bedre for D-VRd (se tabel 13).

Tabel 13: Effektresultater fra studie MMY2040

	D-VMP (n = 67)	**D-Rd (n = 65)**	**D-VRd (n = 67)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)[a]	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Stringent komplet respons (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplet respons (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Delvist 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 % CI (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

D-VMP = Daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomid-dexamethason; D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexamethason; Daratumumab = DARZALEX subkutan formulering; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på behandlede patienter.

Kombinationsbehandling med pomalidomid og dexamethason (Pd)

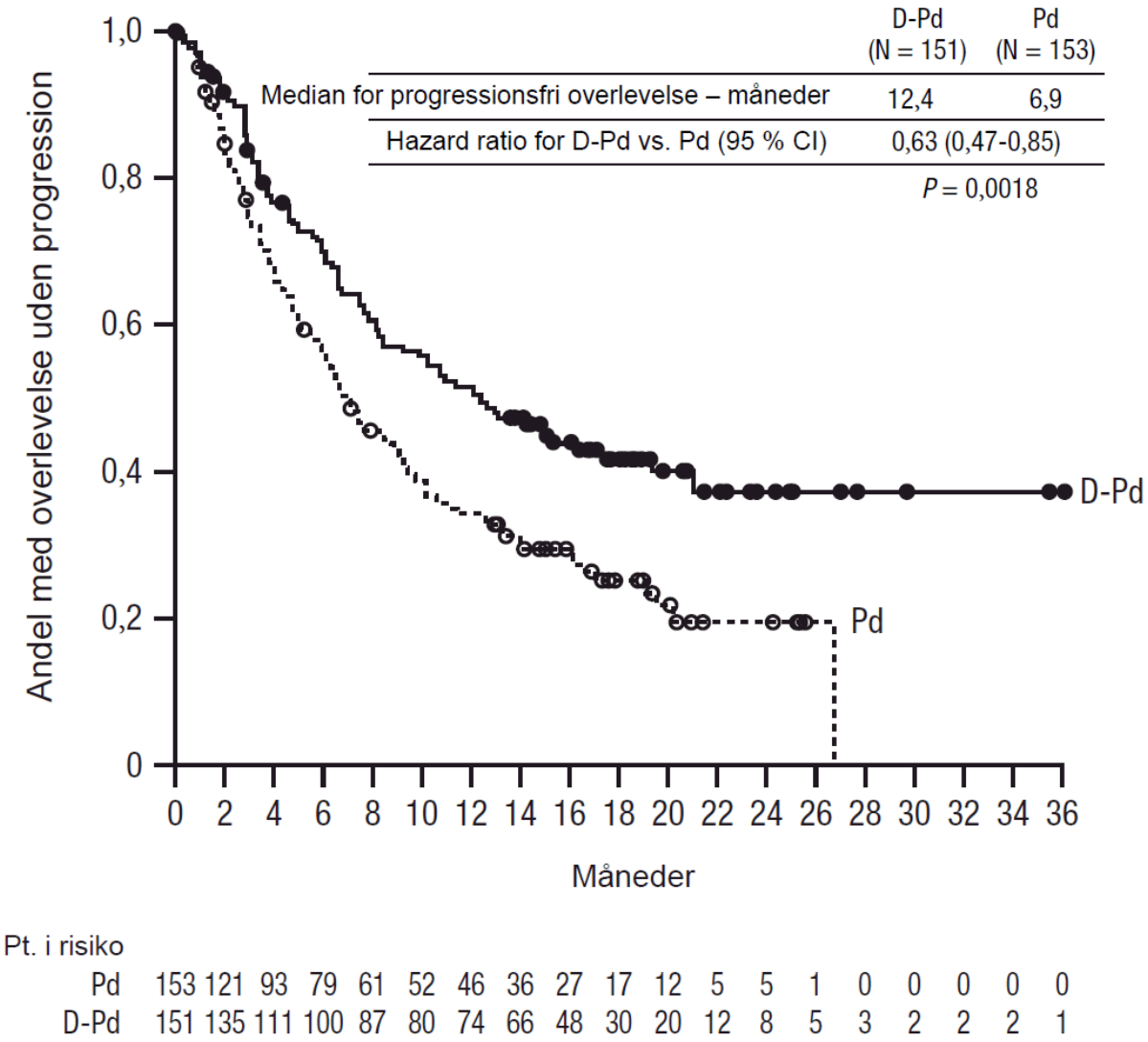
Studie MMY3013 var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, der sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) i kombination med

pomalidomid og lavdosis dexamethason (D-Pd) med behandling med pomalidomid og lavdosis dexamethason (Pd) hos patienter med myelomatose, som tidligere havde fået mindst én behandling med lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI). Pomalidomid (4 mg én gang dagligt oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med lavdosis oral eller intravenøs dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år). På dage med administration af den subkutane formulering af DARZALEX blev der givet 20 mg af dexamethason dosen som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter administrationen. For patienter med en reduceret dexamethasondosis blev hele 20 mg dosen givet som præmedicinering til den subkutane formulering af DARZALEX. Dosis af pomalidomid og dexamethason blev justeret ifølge producentens ordinationsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 304 patienter blev randomiseret: 151 til D-Pd-armen og 153 til Pd-armen. Patienter med dokumenteret evidens for sygdomsprogression på eller efter det sidste regime blev inkluderet i studiet. Patienter, som fik ≥ grad 3 udslæt under tidligere behandlinger blev ekskluderet i overensstemmelse med produktresuméet for pomalidomid. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens mellem de to behandlingsgrupper. Den mediane patientalder var 67 år (interval 35 til 90 år), 18 % var ≥ 75 år, 53 % var mænd og 89 % var kaukasere. Patienterne havde fået mediant 2 tidligere behandlinger. Alle patienter havde tidligere fået behandling med en proteasomhæmmer (PI) og lenalidomid, og 56 % af patienterne havde tidligere fået stamcelletransplantation (ASCT). Seksoghalvfems procent (96 %) af patienterne havde tidligere fået behandling med bortezomib. Størstedelen af patienterne var refraktære over for lenalidomid (80 %), en PI (48 %) eller både en immunmodulator og en PI (42 %). Elleve procent af patienterne havde tidligere fået 1 behandling; alle var refraktære over for lenalidomid, og 32,4 % var refraktære over for både lenalidomid og en PI. Virkningen blev evalueret som progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på IMWG-kriterierne (*International Myeloma Working Group*).

Med en median opfølgning på 16,9 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3013 en statistisk signifikant forbedring 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 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-værdi = 0,0018), hvilket repræsenterede en 37 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-Pd *vs.* Pd.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3013



Der blev udført yderligere en planlagt opfølgningsanalyse af OS efter en median opfølgning på 39,6 måneder. Ved en OS-modenhed på 57 % var den mediane OS 34,4 måneder i D-Pd-armen og 23,7 måneder i Pd-armen (HR [95 % CI]: 0,82 [0,61; 1,11]).

Yderligere effektresultater fra studie MMY3013 præsenteres i tabel 14 nedenfor.

Tabel 14: Effektresultater fra studie MMY3013[a]

	D-Pd (n = 151)	**Pd (n = 153)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplet respons (CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Delvist respons (PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MRD-negativitetsrate[c] n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % CI (%)	(4,7 %; 14,3 %)	(0,4 %; 5,6 %)
p-værdi[d]	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomid-dexamethason; Pd = pomalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test* justeret for stratifikationsfaktorer.

[c] MRD-negativitetsrate er baseret på *intent-to-treat*-population og en tærskel på 10^{-5}.

[d] p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

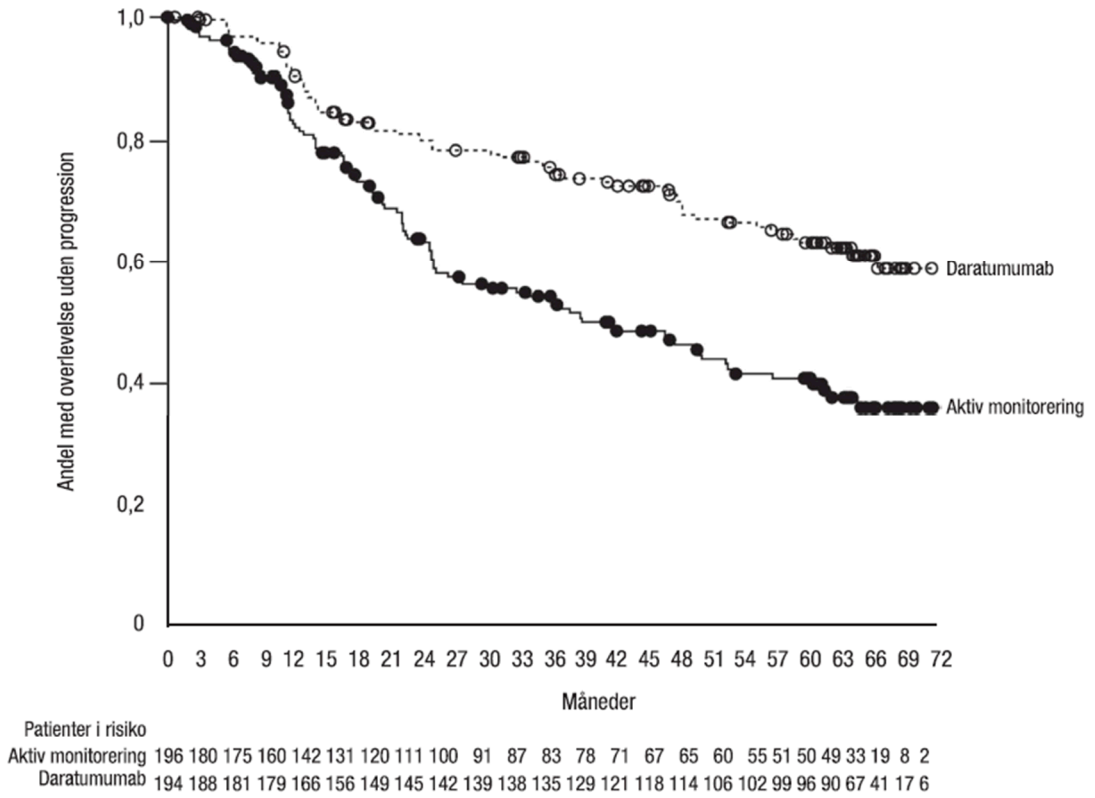
Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1 måned (interval: 0,9 til 9,1 måneder) i D-Pd-gruppen og 1,9 måneder (interval: 0,9 til 17,3 måneder) i Pd-gruppen. Den mediane varighed af respons var ikke blevet nået i D-Pd-gruppen (interval: 1 til 34,9+ måneder) og var 15,9 måneder (interval: 1+ til 24,8 måneder) i Pd-gruppen.

Monoterapi – ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose
SMM3001, et åbent, randomiseret fase III-studie, sammenlignede virkning og sikkerhed ved behandling med DARZALEX subkutan formulering (1.800 mg) med aktiv monitorering hos patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose. Hos patienter, der var blevet randomiseret til behandlingsarmen, blev DARZALEX subkutan formulering (1.800 mg) administreret subkutant én gang ugentligt (dag 1, 8, 15 og 22) i serie 1 til 2, derefter hver 2. uge (dag 1 og 15) i serie 3 til 6 og derefter hver 4. uge indtil 39 serier eller op til 36 måneder eller indtil bekræftet sygdomsprogression.

I alt 390 patienter blev randomiseret: 194 til den arm, der fik DARZALEX subkutan formulering, og 196 til den arm, der blev aktivt monitoreret. Demografi og sygdomskarakteristika ved baseline var ens i de to arme i studiet. Patienternes medianalder var 64 år (interval: 31-86 år), 12 % var ≥ 75 år, 48 % var mænd, 83 % var kaukasiere, 8 % var asiater, og 3 % var afrikansk amerikanere. 83 % havde en ECOG-performancescore på 0, og 17 % havde en ECOG-performancescore på 1. Medianprocenten af plasmaceller i knoglemarv var 20 %, og mediantiden fra datoen for første diagnosticering af ikke-symptomgivende myelomatose til randomisering var 0,7 år. 80 % af patienterne havde færre end 3 risikofaktorer forbundet med progression til myelomatose. Risikofaktorerne var M-protein i serum ≥ 30 g/l, IgA SMM, immunoparese med reduktion af 2 ikke-involverede immunglobulinisotyper, involveret serum: ikke-involveret FLC-ratio ≥ 8 og < 100, klonale knoglemarvsplasmaceller (BMPC) > 50 % til < 60 % med målbar sygdom. For at være egnet til deltagelse i SMM3001-studiet skulle patienterne have mindst én af disse risikofaktorer og BMPC ≥ 10 %. 19 % af patienterne havde M-protein i serum ≥ 30 g/l, 25 % havde IgA SMM, 60 % havde immunoparese med reduktion af 2 ikke-involverede immunoglobulinisotyper, 72 % havde involveret serum: ikke-involveret FLC-ratio ≥ 8 og < 100, og 3 % havde klonale BMPC > 50 % til < 60 % med målbar sygdom.

Det primære endepunkt for studiet var PFS vurderet af den uafhængige review- komité (IRC). Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 4, og effektresultaterne fra studie SMM3001 fremgår af tabel 15 nedenfor.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie SMM3001



Tabel 15: Effektresultater fra studie SMM3001[a]

	DARZALEX subkutan formulering (n = 194)	**Aktiv monitorering (n = 196)**	**Oddsratio (95 % CI)[b]**
Progressionsfri overlevelse			
Median (95 % CI)	NE (66,7-NE)	41,5 (26,4-53.3)	
Hazard ratio (95 % CI)	0,49 (0,36; 0,67)		
P-værdi[d]	< 0,0001		
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n(%)[a]	123 (63,4 %)	4 (2,0 %)	83,80 (29,69; 236,54), p < 0,0001
Stringent komplet respons (sCR)	5 (2,6 %)	0	
Komplet respons (CR)	12 (6,2 %)	0	
Meget godt delvist respons (VGPR)	41 (21,1 %)	2 (1,0 %)	
Delvist respons (PR)	65 (33,5 %)	2 (1,0 %)	

CI = konfidensinterval; NE = ikke evaluerbar

[a] Baseret på *intent-to-treat*-populationen.

[b] *Mantel-Haenszel*-estimatet af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

[c] Median opfølgningstid var 65,2 måneder.

[d] p-værdi baseret på log-rank-testen stratificeret med stratificeringsfaktoren.

Kombinationsbehandling med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason hos patienter med AL amyloidose

Studie AMY3001, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (D-VCd) med behandling med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (VCd) alene hos patienter med nydiagnosticeret systemisk AL amyloidose. Randomisering blev stratificeret ifølge *AL amyloidosis Cardiac Staging System*, lande,

der typisk tilbyder autolog stamcelletransplantation (ASCT) til patienter med AL amyloidose samt nyrefunktionen.

Alle patienter, der deltog i studie AMY3001, havde nydiagnosticeret AL amyloidose med mindst ét afficeret organ, målbar hæmatologisk sygdom, *cardiac stage* I-IIIA (baseret på *European Modification of Mayo 2004 cardiac stage*) og NYHA-klasse I-IIIA. Patienter med NYHA-klasse IIIB og IV blev ekskluderet.

Bortezomib (s.c.; 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal), cyclophosphamid (oralt eller i.v.; 300 mg/m^2 kropsoverfladeareal; maks. dosis 500 mg) og dexamethason (oralt eller i.v.; 40 mg eller en reduceret dosis på 20 mg hos patienter > 70 år eller med et kropsmasseindeks [BMI] < 18,5 eller med hypervolæmi, dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller tidligere intolerans over for steroidbehandling) blev administreret ugentligt på dag 1, 8, 15 og 22 i gentagne 28-dages [4-ugers] serier. På dage med administration af DARZALEX blev 20 mg af dexamethasondosen givet som en præmedicinerings-injektion, og resten blev givet dagen efter administration af DARZALEX. Bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason blev givet i seks 28-dages [4-ugers] serier i begge behandlingsarme, og DARZALEX-behandling fortsatte indtil sygdomsprogression, start på efterfølgende behandling eller maksimalt 24 serier (~2 år) fra den første dosis af forsøgsbehandlingen. Doser af bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason blev justeret i overensstemmelse med producentens ordinationsoplysninger.

I alt 388 patienter blev randomiseret: 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var sammenlignelige mellem de to behandlingsgrupper. Størstedelen af patienterne (79 %) havde lambda-fri letkæde-sygdom. Den mediane patientalder var 64 år (interval: 34 til 87); 47 % var ≥ 65 år; 58 % var mænd; 76 % var kaukasere, 17 % asiater og 3 % afrikansk amerikanere; 23 % havde AL amyloidose *Clinical Cardiac stage* I, 40 % havde *stage* II, 35 % havde *stage* IIIA, og 2 % havde *stage* IIIB. Alle patienter havde et eller flere afficerede organer, det mediane antal involverede organer var 2 (interval: 1-6), og 66 % af patienterne havde 2 eller flere organer involveret. Involvering af vitale organer var: 71 % hjerte, 59 % nyrer og 8 % lever. Patienter med grad 2 sensorisk eller grad 1 smertefuld perifer neuropati blev ekskluderet. Det primære effektendepunkt var hæmatologisk komplet respons (HemCR)-raten som bestemt af *Independent Review Committee*-vurdering baseret på *International Concensus Criteria*. Studie AMY3001 viste en forbedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effektresultaterne er opsummeret i tabel 16.

Tabel 16: Effektresultater fra studie AMY3001[a]

	D-VCd (n = 195)	**VCd (n = 193)**	**p-værdi**
Hæmatologisk komplet respons (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001[b]
Meget godt delvist respons (VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Delvist respons (PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hæmatologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001[b]
Større organforværring - progressionsfri overlevelse (MOD-PFS), *Hazard ratio* med 95 % CI[c]	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211[d]

D-VCd = daratumumab-bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason; VCd = bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason; CI = konfidensinterval.

[a] Alle resultater fra den planlagte analyse efter en median opfølgningstid på 11,4 måneder baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[c] MOD-PFS er defineret som hæmatologisk progression, forværring af funktionen af et større organ (hjerte eller nyrer) eller død.

[d] Nominel p-værdi fra invers probabilitetscensureret vægtet log-rank-test.

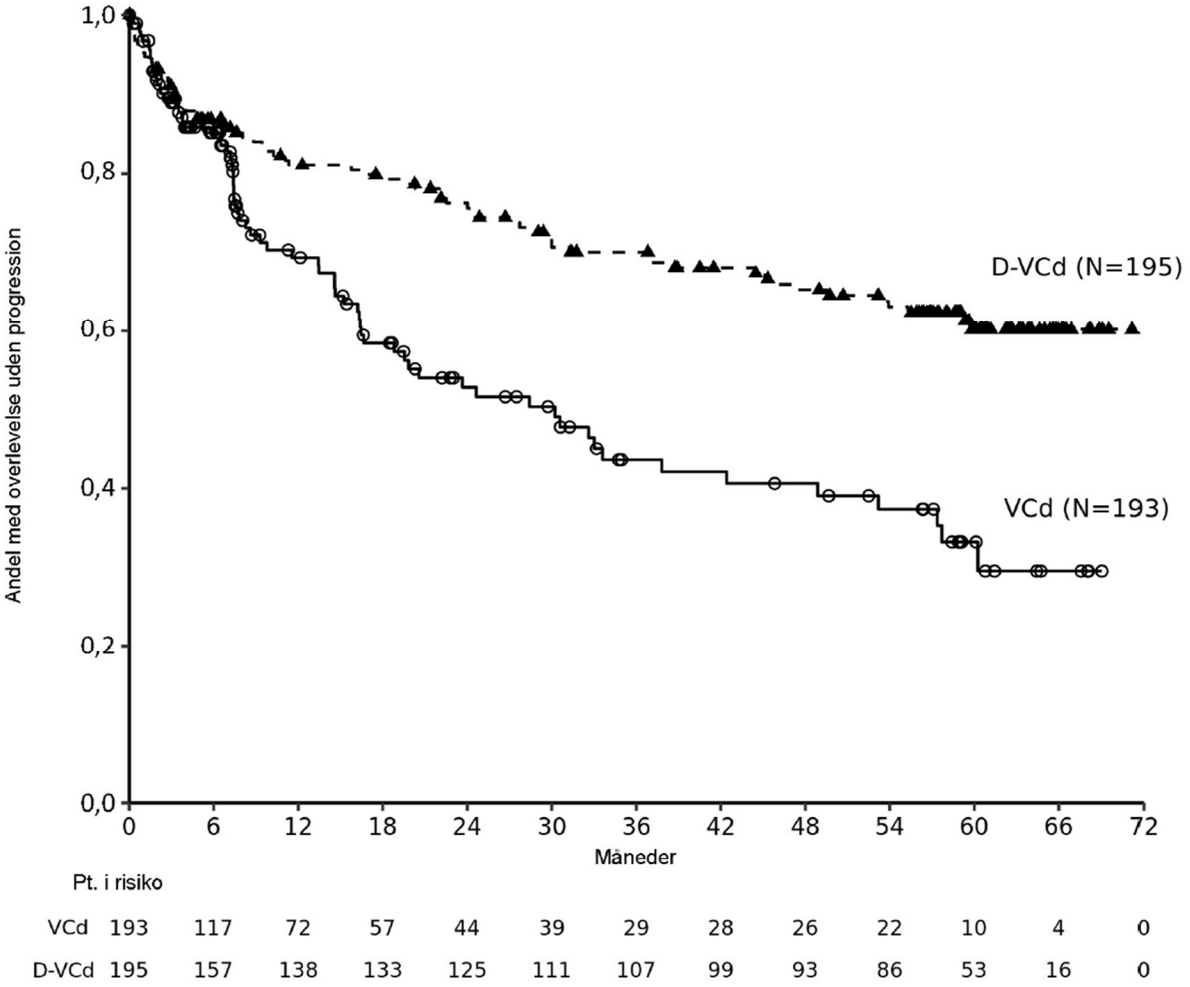
Med en median opfølgningstid på 11,4 måneder hos personer med respons var mediantiden til HemCR 60 dage (interval: 8 til 299 dage) i D-VCd-gruppen og 85 dage (interval: 14 til 340 dage) i VCd-gruppen. Mediantiden til VGPR eller bedre var 17 dage (interval: 5 til 336 dage) i D-VCd-gruppen og

25 dage (interval: 8 til 171 dage) i VCd-gruppen. Den mediane varighed af HemCR var ikke blevet nået i nogen af armene.

Efter en median opfølgningstid på 61,4 måneder var de samlede HemCR-rater 59,5 % (95 % CI: 52,2; 66,4) i D-VCd-gruppen og 19,2 % (95 % CI: 13,9; 25,4) i VCd-gruppen (odds ratio [D-VCd versus VCd] 6,03 med 95 % CI: 3,80; 9,58).

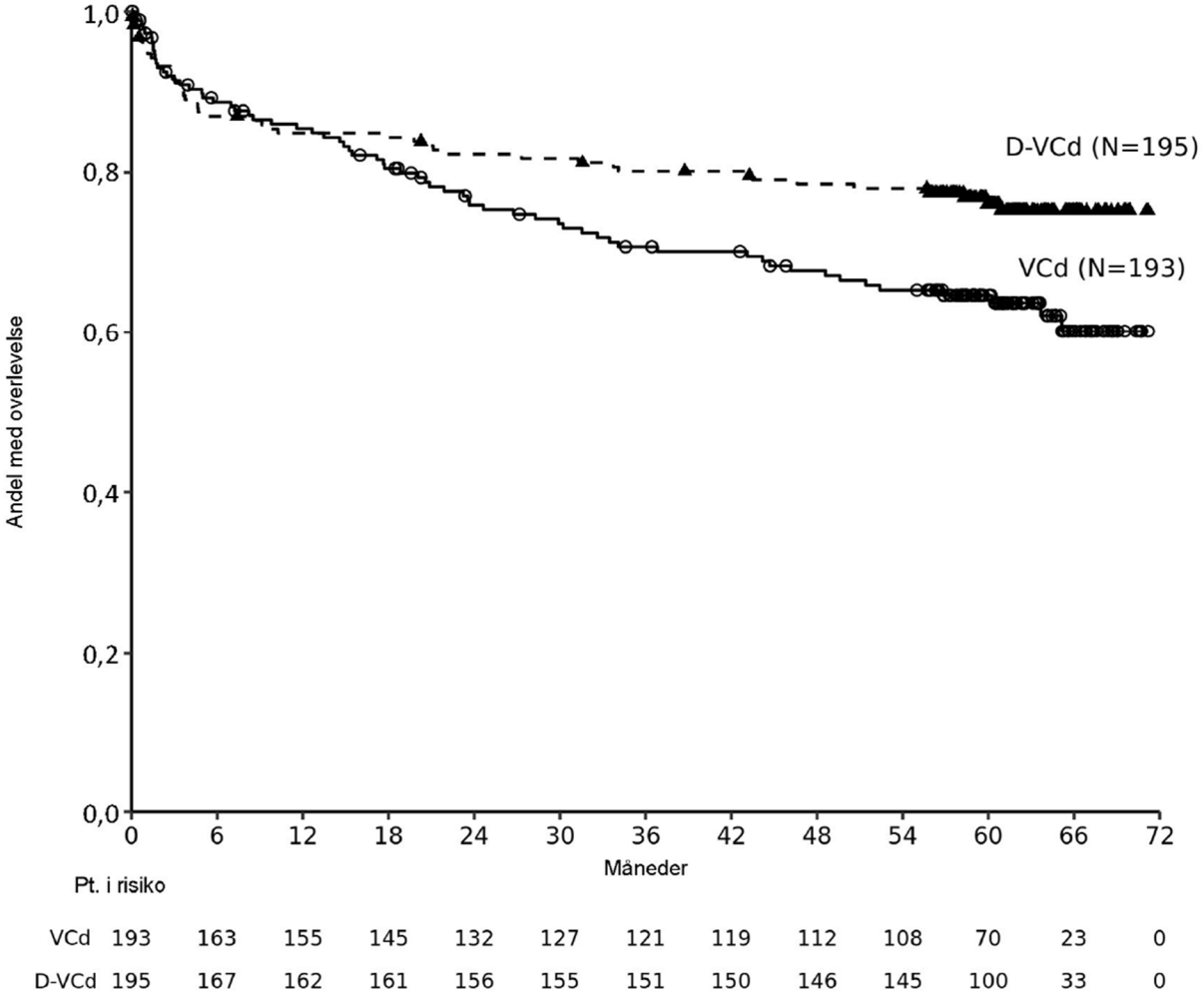
Resultater af en MOD-PFS-analyse efter en median opfølgningstid på 61,4 måneder viste en forbedring i MOD-PFS for patienter i D-VCd-gruppen sammenlignet med VCd-gruppen. Hazard ratio (HR) for MOD-PFS var 0,44 (95 % CI: 0,31; 0,63), og p-værdien var < 0,0001. Median MOD-PFS blev ikke nået i D-VCd-armen og var 30,2 måneder i VCd-armen. Den Kaplan-Meier-estimerede 60-måneders MOD-PFS-rate var 60 % (95 % CI: 52; 67) i D-VCd-armen og 33 % (95 % CI: 23; 44) i VCd-armen.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for MOD-PFS i studie AMY3001



Efter en median opfølgningstid på 61,4 måneder blev der observeret i alt 112 dødsfald [n = 46 (23,6 %) D-VCd *vs.* n = 66 (34,2 %) VCd-gruppen]. Den mediane OS blev ikke nået for nogen af armene; HR for OS var dog 0,62 (95 % CI: 0,42; 0,90), og p-værdien var 0,0121. OS-raten efter 60 måneder var 76 % (95 % CI: 69; 82) i D-VCd-armen og 65 % (95 % CI: 57; 71) i VCd-armen.

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie AMY3001



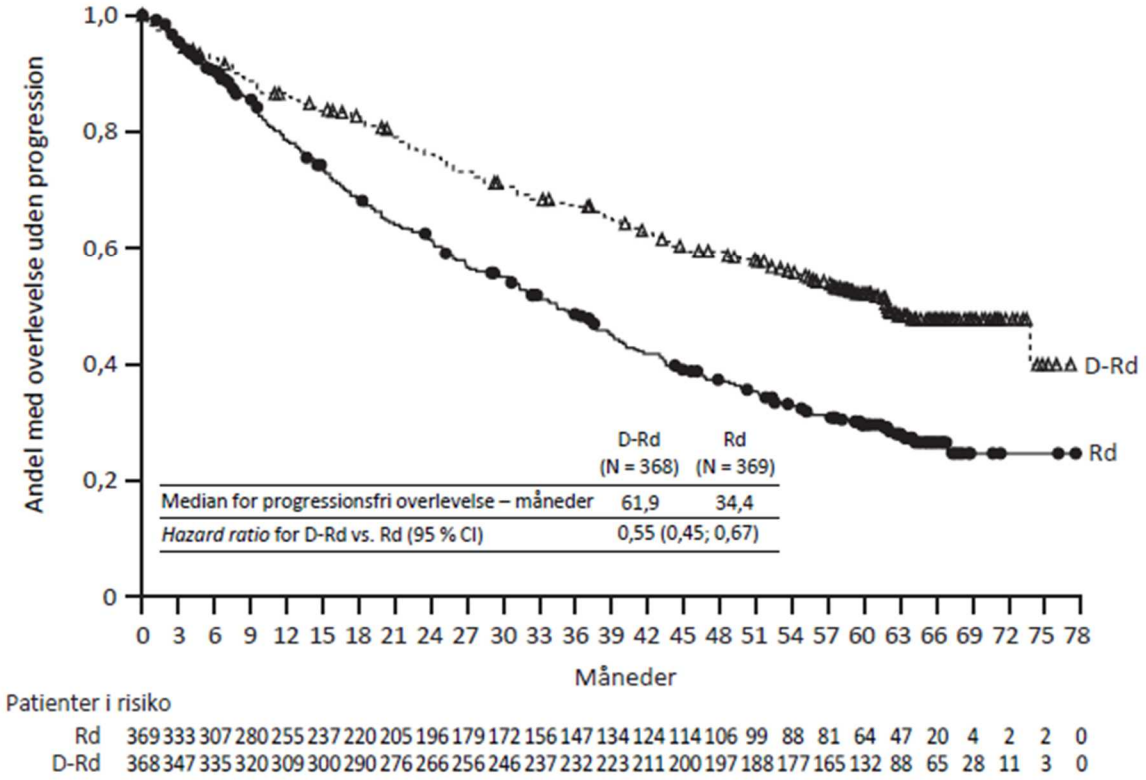
Klinisk erfaring med daratumumab koncentrat til infusionsvæske, opløsning (intravenøs formulering)

Nydiagnosticeret myelomatose
Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation
Studie MMY3008, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis dexamethason (Rd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Lenalidomid (25 mg en gang dagligt administreret oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev administreret sammen med oral eller intravenøs lavdosis dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med et BMI < 18,5). På dage med infusion af intravenøs daratumumab blev dexamethasondosen givet som præinfusionsmedicinering. Dosis af lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 737 patienter blev randomiseret: 368 til DRd-armen, og 369 til Rd-armen. Demografi og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 73 (interval: 45-90 år), og 44 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen var hvide (92 %), mænd (52 %), 34 % havde en ECOG-performancescore (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på 0, 49,5 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 17 % havde en ECOG-performancescore på ≥ 2. Syvogtyve procent havde ISS (*International Staging System*) stadie I, 43 % havde ISS stadie II, og 29 % havde ISS stadie III. Effekt blev vurderet som progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på kriterier fra IMWG (*International Myeloma Working Group*) og samlet overlevelse (OS).

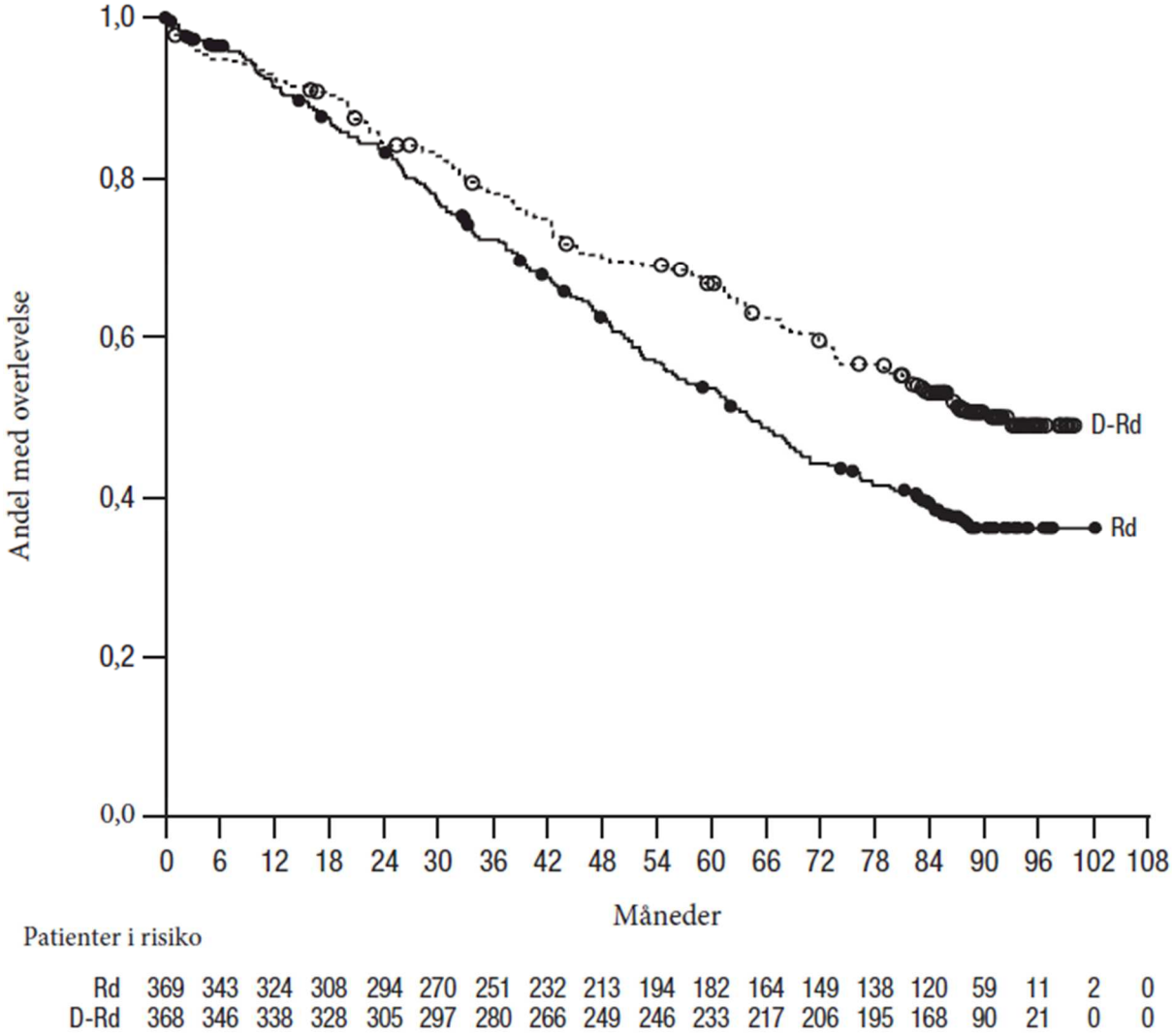
Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p < 0,0001), hvilket repræsenterede en 44 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, som fik behandling med DRd. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 64 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3008



Med en median opfølgning på 56 måneder viste DRd en OS-fordel i forhold til Rd-armen (HR = 0,68; 95 % CI: 0,53; 0,86; p = 0,0013). Resultaterne af en opdateret OS-analyse efter en median på 89 måneder viste fortsat en forbedring i OS hos patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane OS var 90,3 måneder i DRd-armen og var 64,1 måneder i Rd-armen (HR = 0,67; 95 % CI: 0,55; 0,82).

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3008



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 17 nedenfor.

Tabel 17: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008[a]

	DRd (n = 368)	**Rd (n = 369)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)[a]	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplet respons (CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Delvist respons (PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR eller bedre (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-værdi[b]	< 0,0001	
MRD-negativitetsrate[a,c] n(%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Oddsratio med 95 % CI[d]	4,04 (2,55; 6,39)	
p-værdi[e]	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] *Mantel-Haenszel*-estimat af oddsratio for ikke-stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

[e] p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

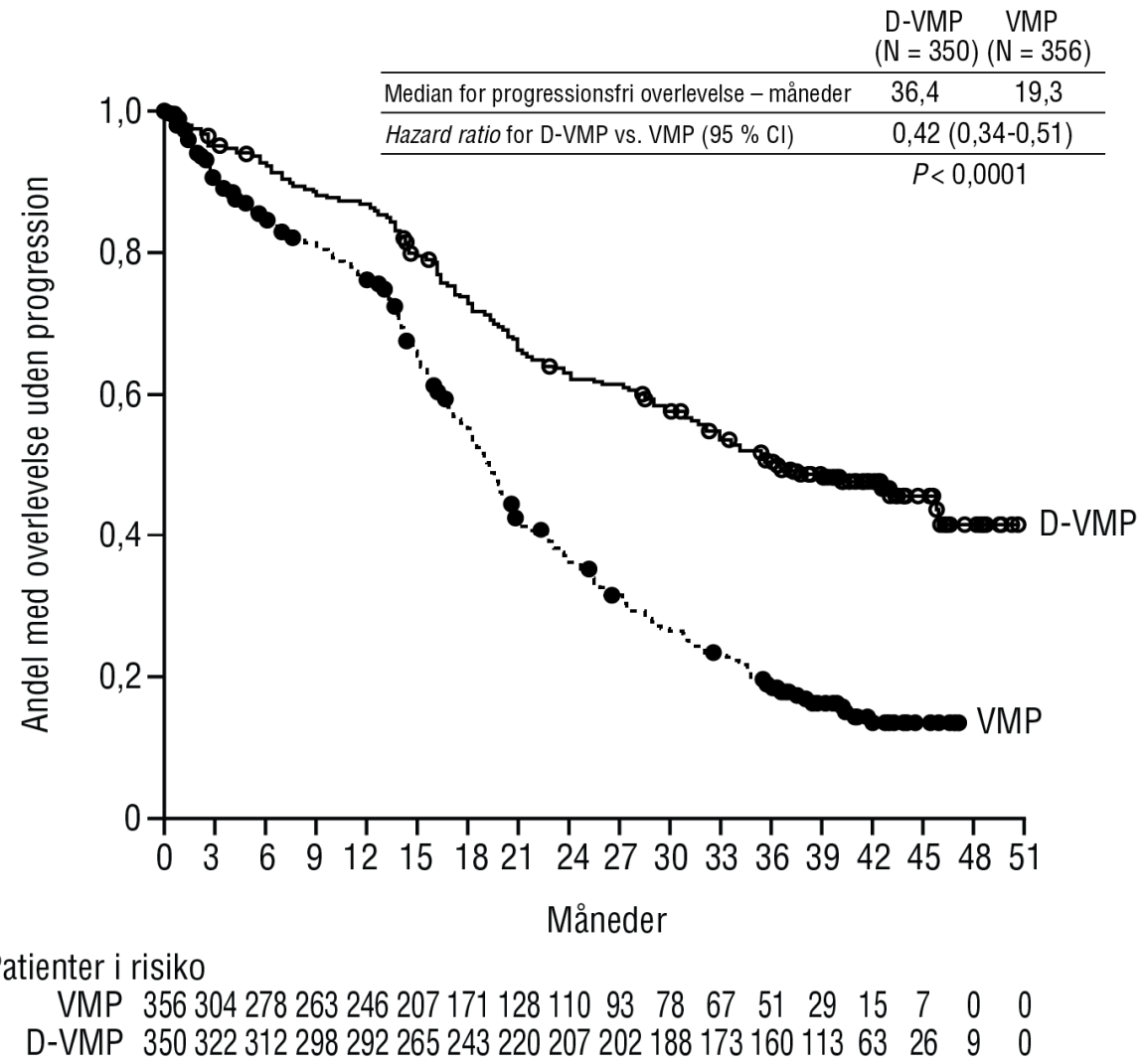
Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1,05 måneder (interval: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (interval: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % CI: 30,8; kan ikke estimeres) i Rd-gruppen.

Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation
Studie MMY3007, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i den første 6-ugers serie (serie 1; 8 doser), efterfulgt af administration en gang om ugen i uge 1, 2, 4 og 5 i yderligere otte 6-ugers serier (serie 2-9; 4 doser pr. serie). 9 mg/m^2 melphalan og 60 mg/m^2 prednison blev administreret oralt på dag 1 til 4 i de ni 6-ugers serier (serie 1-9). Behandlingen med intravenøs daratumumab blev fortsat indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 706 patienter blev randomiseret: 350 til D-VMP-armen og 356 til VMP-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 71 år (interval: 40 til 93 år), og 30 % af patienterne var ≥ 75 år. Størstedelen var hvide (85 %), 54 % var kvinder, 25 % havde en ECOG-performancescore på 0, 50 % havde en ECOG-performancescore på 1 og 25 % havde en ECOG-performancescore på 2. Patienterne havde IgG-/IgA-/L-kædemyelom i 64 %/22 %/10 % af tilfældene, 19 % havde ISS stadie I, 42 % havde ISS stadie II, 38 % havde ISS stadie III og 84 % havde cytogenetik med standardrisiko. Virkning blev evalueret ud fra PFS baseret på kriterier fra IMWG og samlet overlevelse (OS).

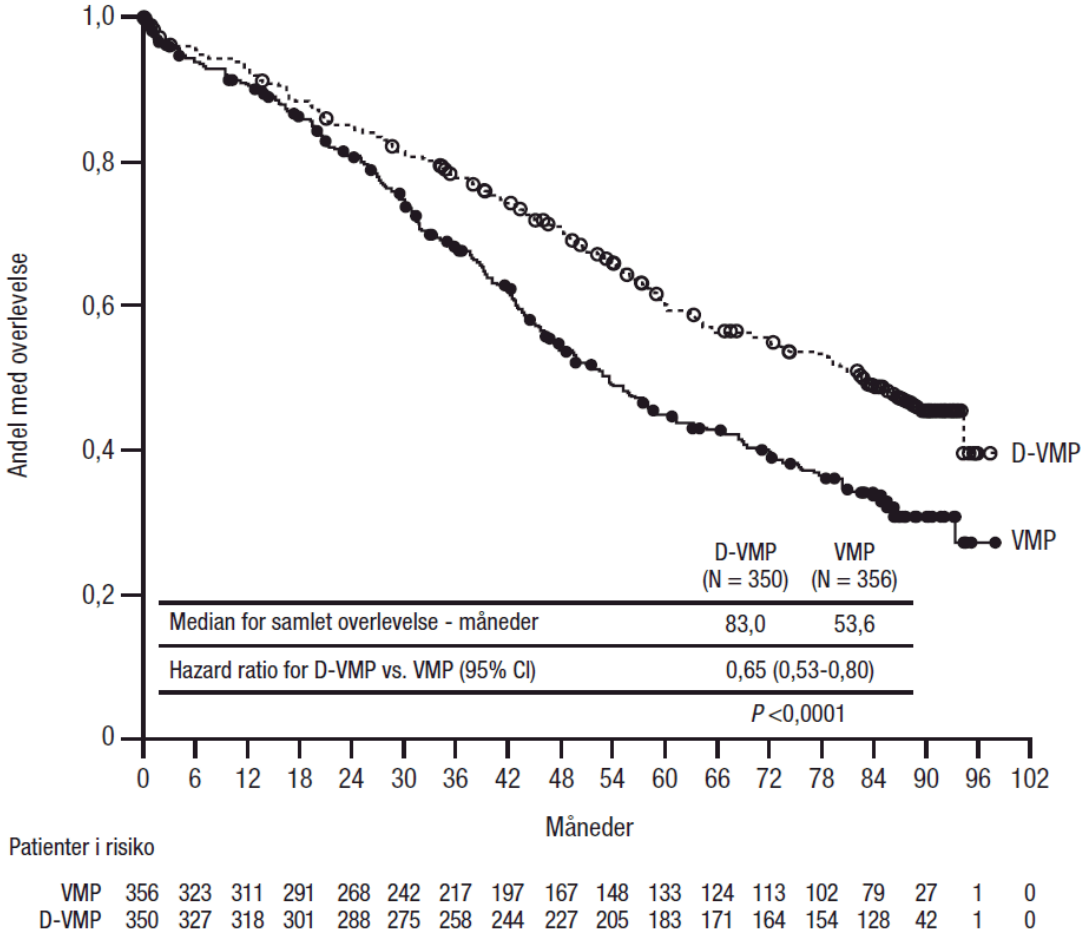
Med en median opfølgning på 16,5 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3007 en forbedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS blev ikke nået i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 40 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Den mediane PFS var 36,4 måneder i D-VMP-armen og 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), hvilket repræsenterer en 58 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-VMP.

Figur 9: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3007



Efter en median opfølgning på 40 måneder har D-VMP vist en fordel vedrørende OS i forhold til VMP-armen (HR = 0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; p = 0,0003), hvilket repræsenterer en 40 % reduktion af risikoen for død hos patienter, som blev behandlet i D-VMP-armen. Efter en median opfølgning på 87 måneder var median OS 83 måneder (95 % CI: 72,5; NE) i D-VMP-armen og 53,6 måneder (95 % CI: 46,3; 60,9) i VMP-armen.

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3007



Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 18 nedenfor.

Tabel 18: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007[a]

	D-VMP (n = 350)	**VMP (n = 356)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-værdi[b]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplet respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Meget godt delvist respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Delvist respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativitetsrate (95 % CI) [c] (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Oddsratio med 95 % CI[d]	4,36 (2,64; 7,21)	
p-værdi[e]	< 0,0001	

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; VMP = bortezomib-melphalan-prednison; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test.*

[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for D-VMP.

[e] p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 0,79 måneder (interval: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (interval: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Den mediane

varighed af respons blev ikke nået i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (interval:18,4, kan ikke estimeres) i VMP-gruppen.

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effektresultaterne i denne undergruppe svarede til den samlede population. I denne undergruppe blev median PFS ikke nået i D-VMP-gruppen, og den var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p < 0,0001). Den samlede 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). Sikkerhedsresultaterne for denne undergruppe svarede til den samlede population. Desuden svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også til den samlede population.

Kombinationsbehandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)
Studie MMY3006 er et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie i 2 dele. Del 1 sammenlignede induktions- og konsolideringsbehandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib, thalidomid og dexamethason (D-VTd) med behandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til ASCT. Behandlingens konsolideringsfase indledtes mindst 30 dage efter ASCT, når patienten var tilstrækkeligt restitueret og *engraftment* var opnået. I del 2 blev studiedeltagere med mindst et delvist respons (PR) på dag 100 efter transplantationen re-randomiseret 1:1 til daratumumab vedligeholdelse eller kun observation. Det er kun resultaterne fra del 1, der er beskrevet i det følgende.

Bortezomib blev administreret som subkutan eller intravenøs injektion med en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne serier på 28 dage (4 uger) med induktionsbehandling (serie 1-4) og to konsolideringsserier (serie 5 og 6) efter ASCT efter serie 4. Thalidomid blev administreret oralt med en dosis på 100 mg dagligt i de seks serier med bortezomib. Dexamethason (oralt eller intravenøst) blev administreret med en dosis på 40 mg på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 i serie 1 og 2 og med en dosis på 40 mg på dag 1-2 samt 20 mg på de efterfølgende doseringsdage (dag 8, 9, 15 og 16) i serie 3-4. Dexamethason 20 mg blev administreret på dag 1, 2, 8, 9, 15, 16 i serie 5 og 6. På dage med infusion af intravenøs daratumumab blev dexamethason-dosen administreret intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, thalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordinationsoplysninger.

I alt 1.085 patienter blev randomiseret: 543 til D-VTd-armen og 542 til VTd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i de to behandlingsgrupper. Medianalderen var 58 år (interval: 22 til 65 år). Alle patienter var ≤ 65 år: 43 % var i aldersgruppen ≥ 60-65 år, 41 % var i aldersgruppen ≥ 50-60 år, og 16 % var under 50 år. Størstedelen var mænd (59 %), 48 % havde en ECOG-performancescore på 0, 42 % havde en ECOG-performancescore på 1, og 10 % havde en ECOG-performancescore på 2. Fyrre procent havde *International Staging System* (ISS) stadie I, 45 % havde ISS stadie II, og 15 % havde ISS stadie III.

Effekten blev evalueret vha. stringent komplet respons (sCR) på dag 100 efter transplantationen og PFS.

Tabel 19: Effektresultater fra studie MMY3006[a]

	D-VTd (n = 543)	**VTd (n = 542)**	**P-værdi[b]**
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist 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 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Oddsratio med 95 % CI[e]	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bedre[c] n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsratio med 95 % CI[e]	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd = daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

[a] Baseret på *intent-to-treat*-population.

[b] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test.*

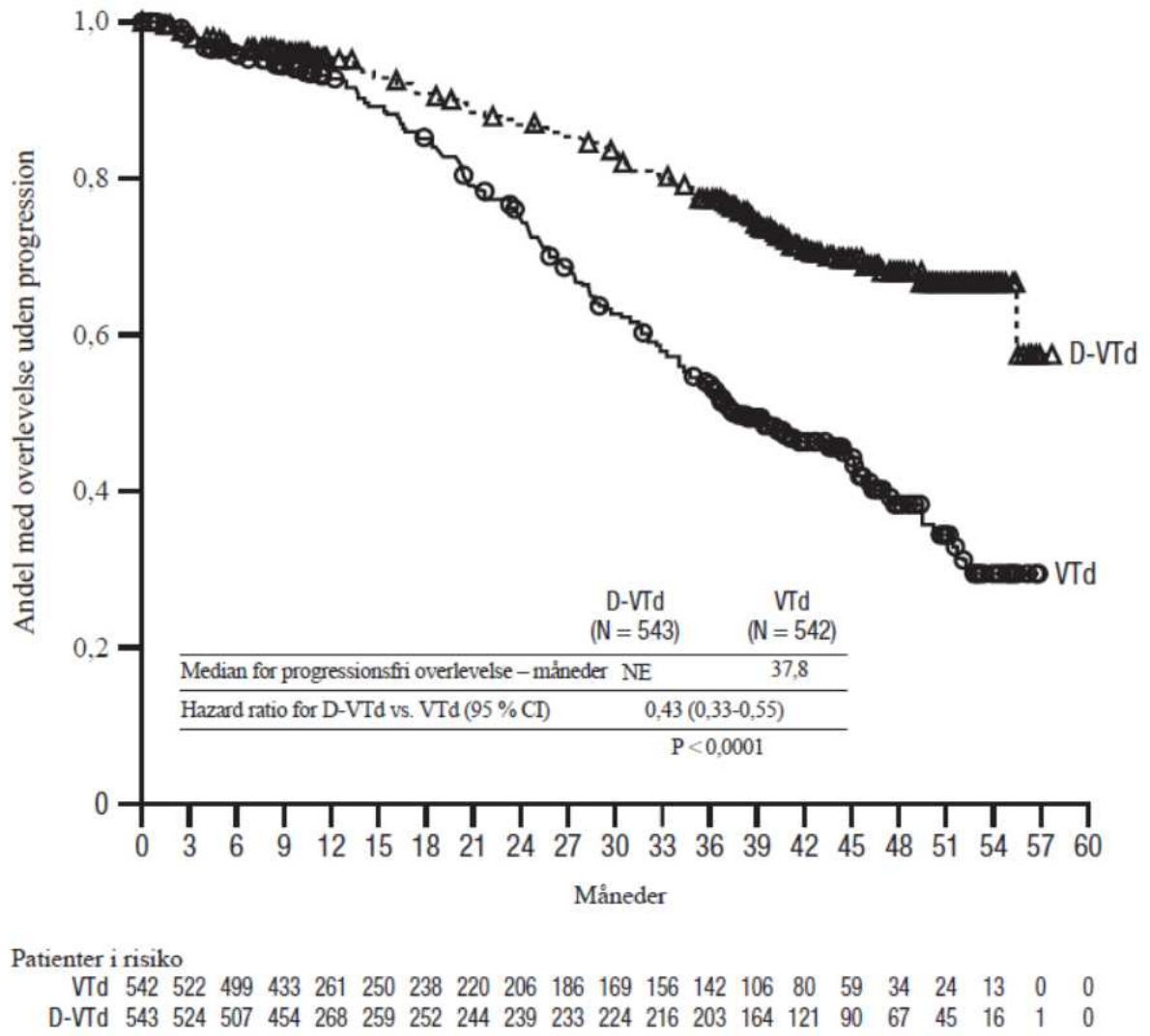
[c] Baseret på en tærskel på 10^{-5}.

[d] Uanset respons ifølge IMWG.

[e] Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

Med en median opfølgning på 18,8 måneder viste den primære analyse af PFS, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, HR = 0,50; 95 % CI: 0,34; 0,75; p = 0,0005 på datoen for den anden randomisering. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse med en median opfølgning på 44,5 måneder, der censurerede patienter, som blev randomiseret til daratumumab vedligeholdelse i den anden randomisering, viste HR = 0,43; 95 % CI: 0,33; 0,55; p < 0,0001. Median PFS blev ikke nået i D-VTd-armen og var 37,8 måneder i VTd-armen.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3006



Recidiverende/refraktær myelomatose
Monoterapi:
Den kliniske virkning og sikkerhed ved intravenøs daratumumab som monoterapi hos voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling omfattede en proteasomhæmmer og et immunmodulerende stof, og som havde vist sygdomsprogression med den seneste behandling, blev påvist i to åbne studier.

I studiet MMY2002 fik 106 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 63,5 år (31 til 84 år), 11 % af patienterne var ≥ 75 år, 49 % var mænd, og 79 % var kaukasiere. Patienterne havde i gennemsnit fået 5 tidligere behandlingslinjer. 80 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (99 %), lenalidomid (99 %), pomalidomid (63 %) og carfilzomib (50 %). Ved *baseline* var 97 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 95 % var refraktære over for både en proteasomhæmmer (PI) og et immunmodulerende middel (ImiD), 77 % var refraktære over for alkylerende midler, 63 % var refraktære over for pomalidomid, og 48 % af patienterne var refraktære over for carfilzomib.

Effektresultater fra den på forhånd planlagte interimanalyse på grundlag af en vurdering fra en uafhængig review-komité (IRC) præsenteres i tabel 20 nedenfor.

Tabel 20: IRC-vurderede effektresultater for studiet MMY2002

Effektmål	**Intravenøs daratumumab 16 mg/kg n = 106**
Samlet responserate[1] (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringent komplet respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplet respons (CR) [n]	0
Meget godt delvist respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Delvist respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinisk nytteværdi (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	7,4 (5,5; NE)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	1 (0,9; 5,6)

[1] Primært effektmål (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).
CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; MR = minimalt respons.

Den samlede responsrate (ORR) i MMY2002 var den samme uanset typen af tidligere anti-myelombehandling.
Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgningsvarighed på 14,7 måneder var den mediane OS 17,5 måneder (95 % CI: 13,7; kan ikke estimeres).

I studiet GEN501 fik 42 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg intravenøs daratumumab indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 64 år (44 til 76 år), 64 % var mænd, og 76 % var kaukasiere. Patienterne i studiet havde i gennemsnit fået 4 tidligere behandlingslinjer. 74 % af patienterne havde tidligere fået ASCT. Tidligere behandlinger inkluderede bortezomib (100 %), lenalidomid (95 %), pomalidomid (36 %) og carfilzomib (19 %). Ved *baseline* var 76 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje, 64 % var refraktære over for både en PI og et ImiD, 60 % var refraktære over for alkylerende midler, 36 % var refraktære over for pomalidomid, og 17 % var refraktære over for carfilzomib.

En på forhånd planlagt interimanalyse viste, at behandling med daratumumab ved en dosis på 16 mg/kg førte til en ORR på 36 % med CR på 5 % og VGPR på 5 %. Mediantiden til respons var 1 (0,5 til 3,2) måned. Den mediane responsvarighed blev ikke nået (95 % CI: 5,6 måneder; kan ikke estimeres).

Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgningsvarighed på 15,2 måneder blev den mediane OS ikke nået (95 % CI: 19,9 måneder; kan ikke estimeres), og 74 % af studiedeltagerene var stadig i live.

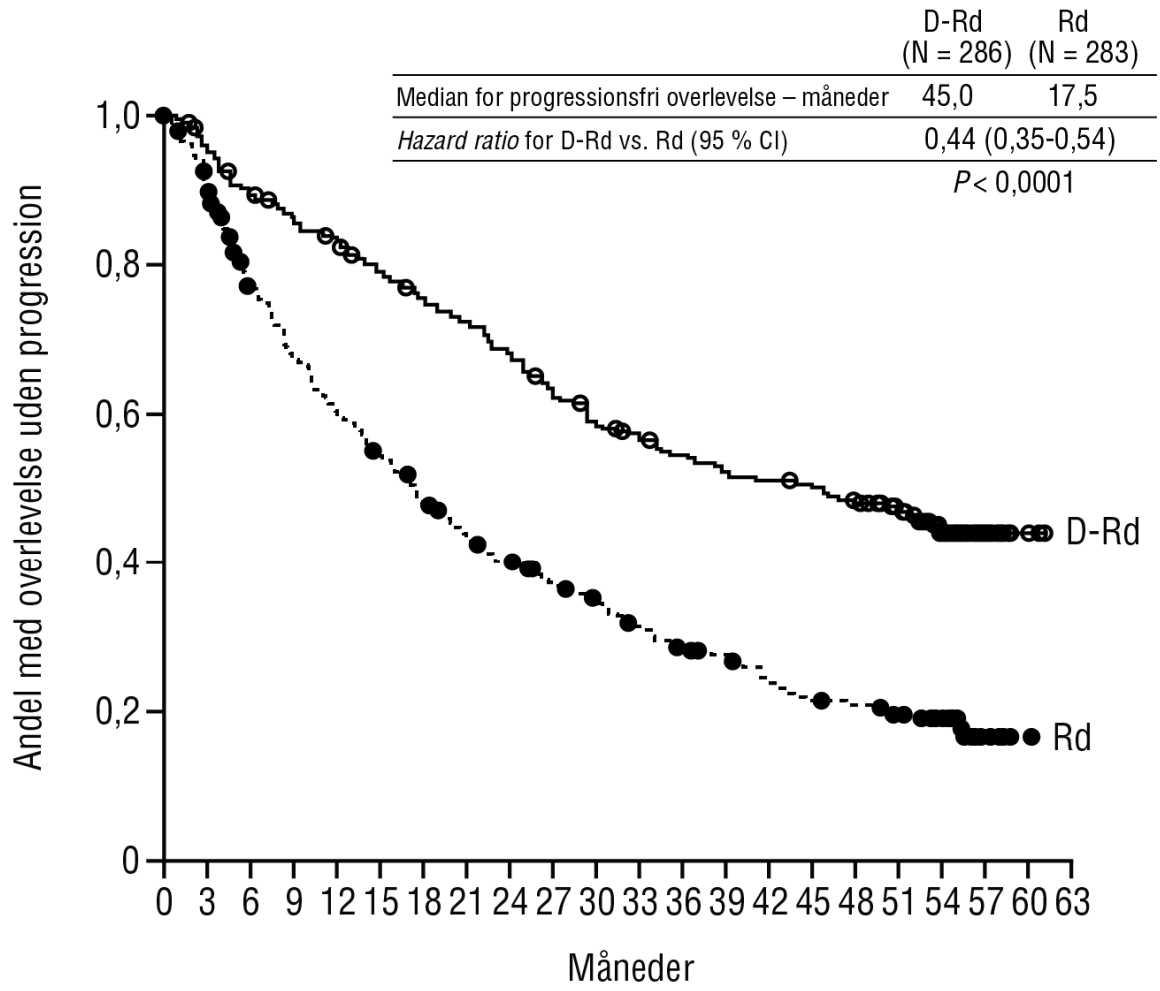
Kombinationsbehandling med lenalidomid
Studie MMY3003, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Lenalidomid (25 mg oralt en gang dagligt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med 40 mg/uge lavdosis-dexamethason (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år eller med BMI < 18,5). På dagene med infusion af intravenøs daratumumab blev 20 mg af dexamethason-dosen givet som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter infusionen. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 569 patienter blev randomiseret: 286 til DRd-armen og 283 til Rd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var de samme i armen med intravenøs daratumumab og kontrolarmen. Medianalderen var 65 år (34-89 år), og 11 % var ≥ 75 år. Størstedelen af patienterne (86 %) havde tidligere fået en PI, 55 % af patienterne havde tidligere fået et ImiD (18 % af patienterne havde tidligere fået lenalidomid), og 44 % af patienterne havde tidligere fået både en PI og et ImiD. Ved *baseline* var 27 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 18 % af

patienterne var kun refraktære over for en PI; 21 % var refraktære over for bortezomib. Patienter, som var refraktære over for lenalidomid, blev ekskluderet fra studiet.

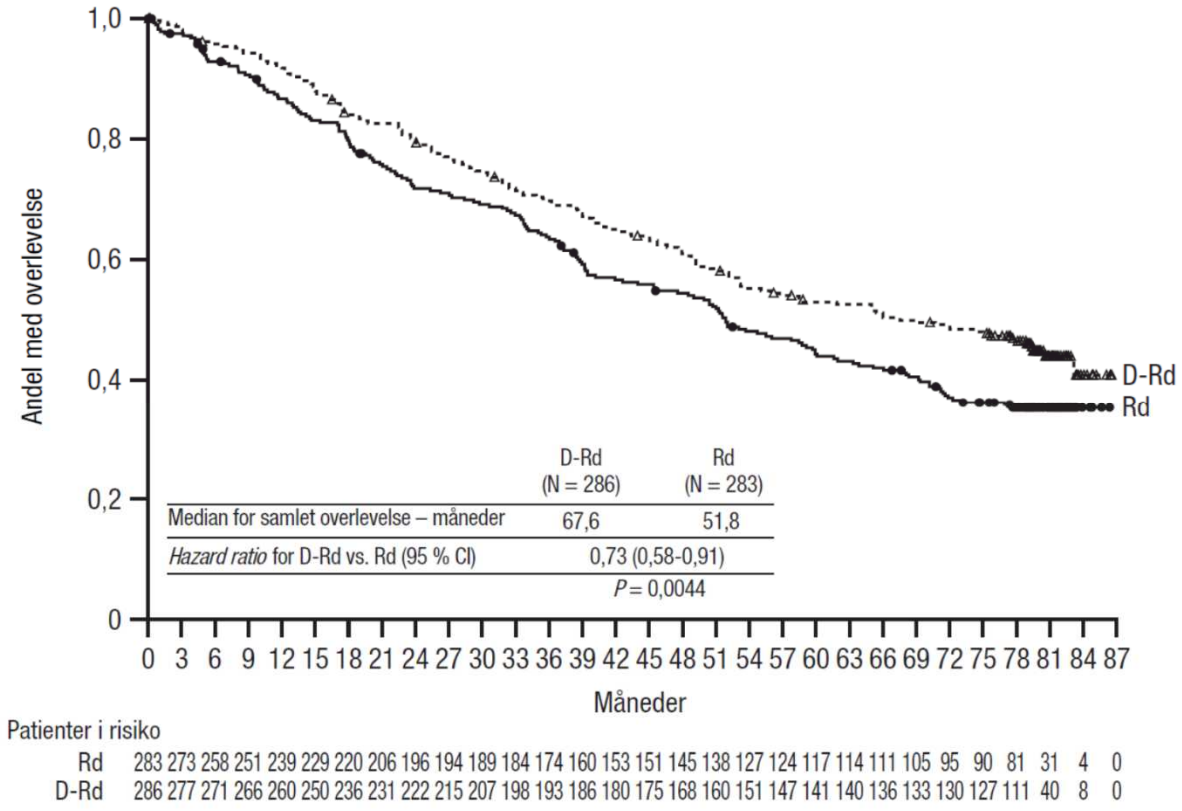
Med en median opfølgning på 13,5 måneder påviste den primære analyse af PFS i studiet MMY3003 en forbedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 55 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; p < 0,0001), hvilket repræsenterer en 56 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DRd (se figur 12).

Figur 12: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3003



Efter en median opfølgning på 80 måneder har DRd vist en OS-fordel i forhold til Rd-armen (HR = 0,73; 95 % CI: 0,58; 0,91; p = 0,0044). Median OS var 67,6 måneder i DRd-armen og 51,8 måneder i Rd-armen.

Figur 13: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3003



Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 21 nedenfor.

Tabel 21: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003

Antal patienter med evaluerbart respons	**DRd (n = 281)**	**Rd (n = 276)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-værdi[a]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplet respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Meget godt delvist respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielt respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediantid til respons [måneder (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI)[b] (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsratio med 95 % CI[c]	9,31 (4,31; 20,09)	
P-værdi[d]	< 0,0001	

DRd = daratumumab-lenalidomid-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

[a] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[b] Baseret på *intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10^{-5}.

[c] *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DRd.

[d] p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

Kombinationsbehandling med bortezomib

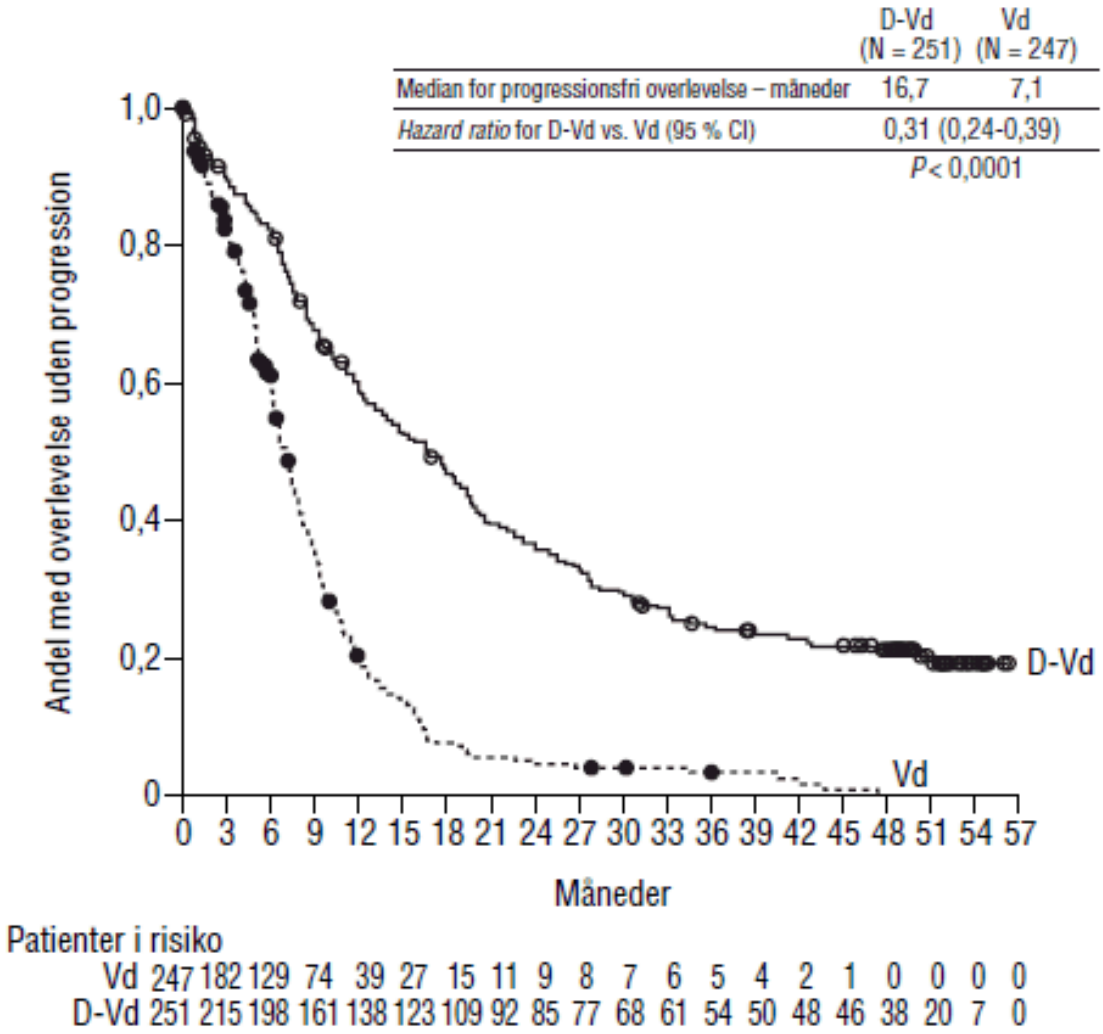
Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DVd) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Bortezomib blev administreret som subkutan injektion eller intravenøs injektion i en dosis på 1,3 mg/m^2 kropsoverfladeareal to gange

om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne behandlingsserier på 21 dage (3 uger) i 8 serier i alt. Dexamethason blev administreret oralt med en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver af de 8 bortezomib-serier (80 mg/uge i to af tre uger i bortezomib-serien) eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter > 75 år, med BMI < 18,5, med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller med tidligere intolerance over for steroidbehandling. På dagene med infusion af intravenøs daratumumab blev 20 mg af dexamethason-dosen administreret som præmedicinering. Behandlingen med intravenøs daratumumab fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

I alt 498 patienter blev randomiseret; 251 til DVd-armen og 247 til Vd-armen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var ens i armen med intravenøs daratumumab og kontrolarmen. Medianalderen var 64 år (30 til 88 år), og 12 % var ≥ 75 år. 69 % af patienterne havde tidligere fået en PI (66 % havde fået bortezomib), og 76 % af patienterne havde fået et ImiD (42 % havde fået lenalidomid). Ved *baseline* var 32 % af patienterne refraktære over for den sidste behandlingslinje. 33 % af patienterne var kun refraktære over for et ImiD; 28 % var refraktære over for lenalidomid. Patienter, som var refraktære over for bortezomib, blev ekskluderet fra studiet.

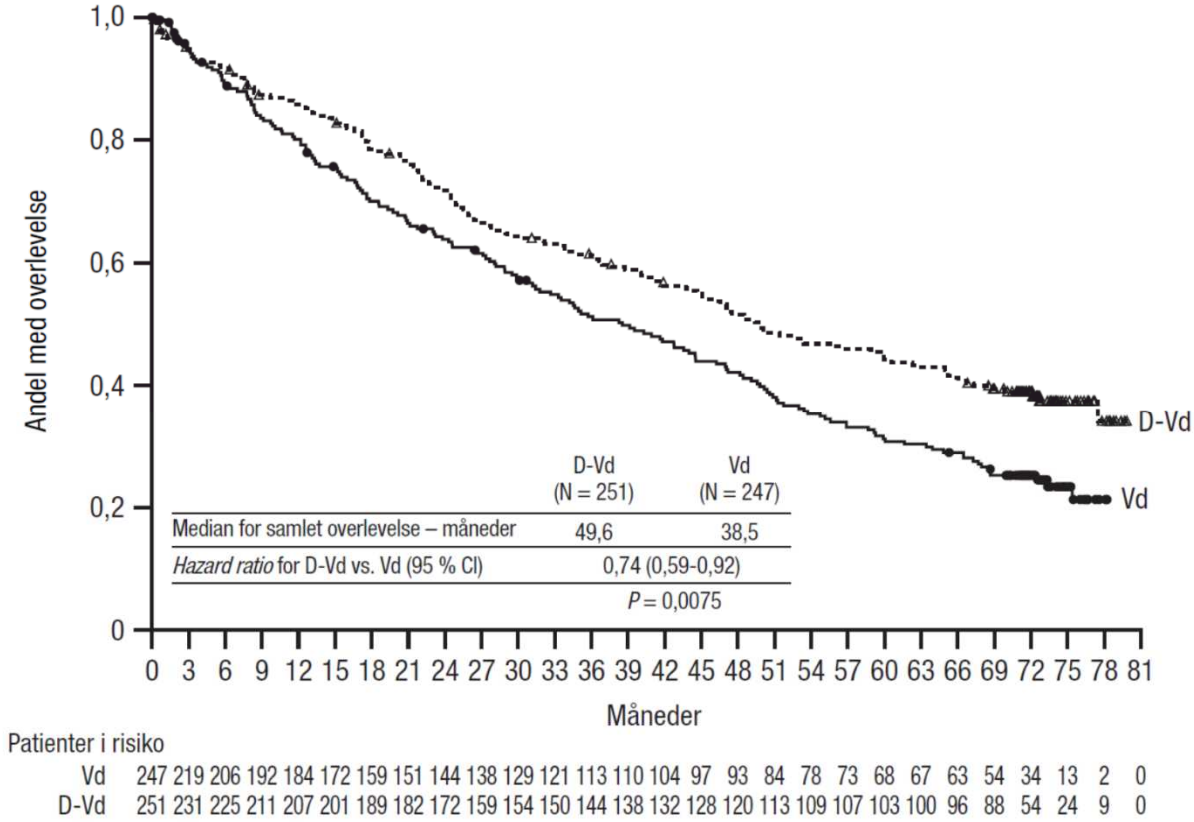
Med en median opfølgning på 7,4 måneder påviste den primære analyse af PFS i studie MMY3004 en forbedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS blev ikke nået i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p < 0,0001). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 50 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Den mediane PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-værdi < 0,0001), hvilket repræsenterer en 69 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DVd *versus* Vd (se figur 14).

Figur 14: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3004



Efter en median opfølgning på 73 måneder har DVd vist en OS-fordel i forhold til Vd-armen (HR = 0,74; 95 % CI: 0,59; 0,92; p = 0,0075). Median OS var 49,6 måneder i DVd-armen og 38,5 måneder i Vd-armen.

Figur 15: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3004



Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 22 nedenfor.

Tabel 22: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004

Antal patienter med evaluerbart respons	**DVd (n = 240)**	**Vd (n = 234)**
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-værdi[a]	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplet respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Meget godt delvist respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielt respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediantid til respons [måneder (interval)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI)[b]	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Oddsratio med 95 % CI[c]	9,04 (2,53; 32,21)	
P-værdi[d]	0,0001	

DVd = daratumumab- bortezomib-dexamethason; Vd = bortezomib-dexamethason; MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres.

[a] p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi^2-test*.

[b] Baseret på *intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10^{-5}.

[c] *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DVd.

[d] p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

Kardiel elektrofysiologi

Daratumumab har som et stort protein lav sandsynlighed for direkte ionkanalinteraktioner. Daratumumabs indvirkning på QTc-intervallet blev evalueret i et åbent studie (studiet GEN501) med 83 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose efter infusion af daratumumab (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerede ingen større stigning i gennemsnitligt QTcF-interval (dvs. større end 20 ms) ved C_{max} for daratumumab.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med DARZALEX i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Hos patienter med myelomatose viste eksponering for daratumumab som monoterapi i et studie med den anbefalede administration af 1.800 mg af den subkutane formulering af DARZALEX (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger og månedligt derefter) sammenlignet med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i henhold til den samme doseringsplan non-inferioritet for det co-primære endepunkt maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1 før dosering) med en middelværdi ± SD på 593 ± 306 mikrog/ml sammenlignet med 522 ± 226 mikrog/ml for intravenøs daratumumab, med en geometrisk gennemsnitsratio på 107,93 % (90 % CI: 95,74-121,67).

I et kombinationsstudie, AMY3001, hos patienter med AL amyloidose var maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1, inden dosering) den samme som ved myelomatose, med en middelværdi ± SD på 597 ± 232 mikrog/ml efter den anbefalede 1.800 mg administration af den subkutane formulering af DARZALEX (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger, månedligt derefter).

Efter den anbefalede dosis på 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion steg de højeste koncentrationer (C_{max}) 4,8 gange, og den samlede eksponering ($AUC_{0\text{-}7\ dage}$) steg 5,4 gange fra den første til den sidste ugentlige dosis (8. dosis). De højeste dalkoncentrationer for DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ses typisk ved afslutningen af det ugentlige doseringsregime for både monoterapi og kombinationsbehandling.

Hos patienter med myelomatose svarede de simulerede dalkoncentrationer efter 6 ugentlige doseringer af 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i kombinationsbehandling til 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi.

Hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til ASCT, var eksponering for daratumumab i et kombinationsstudie med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (MMY3014) den samme som ved monoterapi, med maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1 inden dosering) med en middelværdi ± SD på 526 ± 209 mikrog/ml efter den anbefalede 1.800 mg administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger, månedligt derefter).

Hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose, for hvem ASCT ikke var planlagt som indledende behandling, eller som ikke var kandidater til ASCT, var eksponering for daratumumab i et kombinationsstudie med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (MMY3019) den samme som ved monoterapi og andre kombinationsbehandlinger med en tilsvarende doseringsplan med maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1 inden dosering) med en middelværdi ± SD på 407 ± 183 mikrog/ml efter den anbefalede 1.800 mg administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (ugentligt i 6 uger, hver tredje uge i 18 uger, månedligt derefter).

Hos patienter med myelomatose var eksponering for daratumumab i et kombinationsstudie med pomalidomid og dexamethason (studie MMY3013) den samme som ved monoterapi, med en maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1, inden dosering) med en middelværdi ± SD på 537 ± 277 mikrog/ml efter den anbefalede 1.800 mg administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger, månedligt derefter).

Hos patienter med ikke-symptomgivende myelomatose med høj risiko for at udvikle myelomatose var daratumumab-eksponeringen i et monoterapistudie (SMM3001) den samme som ved monoterapi for myelomatose, med en maksimal C_{dal} (serie 3 dag 1 før dosering) med en middelværdi ± SD på

654 ± 243 mikrog/ml efter den anbefalede administration af 1.800 mg DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger og derefter månedligt).

Absorption og fordeling

Efter den anbefalede dosis på 1.800 mg hos patienter med myelomatose er den absolutte biotilgængelighed for DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion 69 %, med en absorptionsrate på 0,012 $time^{-1}$, med de højeste koncentrationer efter 70 til 72 t (T_{max}). Efter den anbefalede dosis på 1.800 mg hos patienter med AL amyloidose er den absolutte biotilgængelighed ikke blevet estimeret, absorptionsratekonstanten var 0,77 dag^{-1} (8,31 % CV) og de højeste koncentrationer forekom efter 3 dage.

Det modelforudsete middelestimat for fordelingsvolumen for det centrale kompartment var 5,25 l (36,9 % CV) og 3,78 l for det perifere kompartment (V2) ved daratumumab som monoterapi. Det modellerede middelestimat for fordelingsvolumen for V1 var 4,36 l (28 % CV), og for V2 var det 2,80 l, når daratumumab blev administreret i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er det modellerede estimerede tilsyneladende fordelingsvolumen efter subkutan administration 10,8 l (3,1 % CV). Disse resultater antyder, at daratumumab primært er lokaliseret i det vaskulære system med begrænset fordeling i ekstravaskulære væv.

Metabolisme og elimination

Daratumumab udviser både koncentrations- og tidsafhængig farmakokinetik med parallel lineær og ikke-lineær (mættelig) elimination, som er karakteristisk for target-medieret clearance. Den estimerede middelværdi for clearance af daratumumab i den farmakokinetiske populationsmodel er 4,96 ml/t (58,7 % CV) ved daratumumab som monoterapi og 4,32 ml/t (43,5 % CV) ved daratumumab i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er den tilsyneladende clearance efter subkutan administration 210 ml/dag (4,1 % CV). Den modelbaserede geometriske gennemsnitlige halveringstid i forbindelse med lineær elimination er 20,4 dage (22,4 % CV) ved daratumumab som monoterapi og 19,7 dage (15,3 % CV) ved daratumumab i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er den 27,5 dage (74 % CV). For monoterapi og kombinationsregimerne opnås *steady state* efter cirka 5 måneder med dosering hver 4 uge med den anbefalede dosis og plan (1.800 mg; en gang ugentligt i 8 uger, hver anden uge i 16 uger og derefter hver 4. uge).

Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser med data fra studier af myelomatose med monoterapi og kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, herunder ikke-symptomgivende myelomatose, og de forudsete værdier for farmakokinetisk eksponering er anført i tabel 23. Eksponering for daratumumab var den samme for patienter behandlet med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, i monoterapi og kombinationsbehandlinger.

Tabel 23: Daratumumab-eksponering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) eller intravenøs daratumumab (16 mg/kg) monoterapi hos patienter med myelomatose, herunder ikke-symptomgivende myelomatose

Farmako-kinetiske parametre	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil) ved myelomatose	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil) ved ikke-symptom-givende myelomatose	Intravenøs daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C_{dal} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	123 (36; 220)	155 (104; 235)	112 (43; 168)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C_{dal})	563 (177; 1.063)	690 (269; 1.034)	472 (144; 809)
C_{max} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	132 (54; 228)	158 (106; 241)	256 (173; 327)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	592 (234; 1.114)	780 (340; 1.152)	688 (369; 1.061)
$AUC_{0\text{-}7\ dage}$ (mikrog/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	720 (293; 1.274)	861 (529; 1.325)	1.187 (773; 1.619)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.017 (1.515; 7.564)	5.043 (2.242; 7.426)	4.019 (1.740; 6.370)

De forudsete værdier for farmakokinetisk eksponering for 526 patienter med myelomatose, som er kandidater til ASCT, og som fik injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, i kombination med VRd er anført i tabel 24.

Tabel 24: Eksponering for daratumumab efter administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (1.800 mg) i kombination med VRd hos patienter myelomatose, som er kandidater til ASCT

Farmakokinetiske parametres	Seriers	subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C_{dal} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	113 (66; 171)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C_{dal}	651 (413; 915)
C_{max} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	117 (67; 179)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	678 (431; 958)
$AUC_{0\text{-}7\ dage}$ (mikrog/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	643 (322; 1.027)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.637 (2.941; 6.522)

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra 211 AL amyloidose patienter i kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion. Ved den anbefalede dosis på 1.800 mg var de forventede koncentrationer lidt højere, men de lå generelt i samme interval sammenlignet med patienter med myelomatose.

Tabel 25: Daratumumabeksponering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) hos patienter med AL amyloidose

Farmakokinetiske parameter	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C_{dal} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	138 (86; 195)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C_{dal})	662 (315; 1.037)
C_{max} (mikrog/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	151 (88; 226)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	729 (390; 1.105)
$AUC_{0\text{-}7\ dage}$ (mikrog/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	908 (482; 1.365)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.855 (2.562; 7.522)

Særlige populationer

Alder og køn
Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter (33-92 år), som fik monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger, havde alder ingen statistisk signifikant indvirkning på daratumumabs farmakokinetik. Der er ikke behov for at individualisere behandlingen af patienter på baggrund af alder.

Køn havde en statistisk signifikant indvirkning på farmakokinetiske parametre hos patienter med myelomatose, men ikke hos patienter med AL amyloidose. Der blev set en let forhøjet eksponering hos kvinder sammenlignet med mænd, men denne forskel i eksponeringen betragtes ikke som klinisk relevant. Der er ikke behov for at individualisere behandlingen af patienter på baggrund af køn.

Nedsat nyrefunktion
Der er ikke udført formelle studier af den subkutane formulering af DARZALEX hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser på grundlag af eksisterende data for nyrefunktionen hos patienter med myelomatose, der fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger hos patienter med myelomatose eller AL amyloidose. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion
Der er ikke udført formelle studier af den subkutane formulering af DARZALEX hos patienter med nedsat leverfunktion.
Der blev udført farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter med myelomatose, der fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger hos patienter med myelomatose og AL amyloidose. Der var meget få patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, hvorfor det ikke giver mening at drage konklusioner for disse populationer.

Race
På baggrund af farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som enten fik den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger, var eksponeringen for daratumumab den samme på tværs af alle racer.

Legemsvægt
Administration af en standarddosis af den subkutane formulering af DARZALEX med 1.800 mg som monoterapi resulterede i en passende eksponering for alle undergrupper af legemsvægt. Hos patienter med myelomatose var middelværdien for C_{dal} i serie 3, dag 1, i undergruppen med den laveste legemsvægt (≤ 65 kg) 60 % højere og i undergruppen med den højeste legemsvægt (> 85 kg) 12 % lavere end i den undergruppe, der fik intravenøs daratumumab. Hos visse patienter med en legemsvægt på > 120 kg sås der en lavere eksponering, hvilket kan resultere i nedsat virkning. Denne observation er dog baseret på et begrænset antal patienter.

Hos patienter med AL amyloidose blev der ikke observeret nogen meningsfulde forskelle i C_{dal} på tværs af legemsvægt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske data er blevet udledt fra studier med daratumumab hos chimpanser og med et surrogat-anti-CD38-antistof hos cynomolgusaber. Der er ikke udført test for kronisk toksicitet.

Der er ikke udført dyreforsøg for at fastlægge det karcinogene potentiale af daratumumab.

Der er ikke udført dyreforsøg for at evaluere de potentielle virkninger af daratumumab på reproduktion eller udvikling eller for at fastlægge de potentielle virkninger på fertilitet hos hanner og hunner.

Der er ikke udført karcinogenicitets-, genotoksicitets- eller fertilitetsstudier med rekombinant human hyaluronidase. Der sås ingen virkning på reproduktionsorganer eller -funktion og ingen systemisk eksponering for hyaluronidase hos aber, der fik 22.000 E/kg/uge subkutant (12 gange højere end den humane dosis) i 39 uger. Da hyaluronidase er en rekombinant form af endogen, human hyaluronidase, forventes der ingen karcinogenicitet, mutagenese eller virkninger på fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)
L-histidin
L-histidinhydrochlorid-monohydrat
L-methionin
Polysorbat 20 (E432)
Sorbitol (E420)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke anvendes med andre materialer end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

I holdbarhedsperioden kan ikke anbrudte hætteglas opbevares ved omgivende temperatur (≤ 30 °C) i en enkelt periode på op til 24 timer. Så snart produktet er taget ud af køleskabet, må det ikke stilles tilbage i køleskabet igen (se pkt. 6.6).

Klargjort sprøjte

Kemisk og fysisk stabilitet i sprøjten er blevet påvist i 24 timer på køl (2 °C - 8 °C) efterfulgt af maksimalt 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning. Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal produktet anvendes med det samme, medmindre den anvendte metode til åbning udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

15 ml opløsning i et hætteglas af type 1 glas med elastomerlukke og aluminiumsforsegling med *flip-off*-låg indeholdende 1.800 mg daratumumab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kun til engangsbrug og leveres klar til brug.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion skal fremstå som en klar til opaliserende og farveløs til gul opløsning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis den indeholder andre fremmedlegemer.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kompatibel med sprøjter af polypropylen eller polyethylen, subkutane infusionssæt af polypropylen, polyethylen eller polyvinylchlorid (PVC) samt overførsels- og injektionskanyler af rustfrit stål.

Uåbnet hætteglas

Tag DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ud af køleskabet (2 °C - 8 °C), og lad hætteglasset stå, til det har nået den omgivende temperatur (≤ 30 °C). Ikke anbrudte hætteglas kan opbevares ved omgivende temperatur og omgivende belysning i maksimalt 24 timer i den originale æske for at beskytte mod lys. Skal beskyttes mod direkte sollys. Må ikke omrystes.

Klargjort sprøjte

Klargør doseringssprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Træk 15 ml op fra hætteglasset i en sprøjte ved brug af en 18 G - 22 G overførselskanyle med almindelig affasning for at minimere risikoen for gennemboring af proppen. Indsæt nålen i hætteglasset i en vinkel på 90° inden for proppens ring, og minimer antallet af punkturer for at forhindre fragmentering af proppen. Inspicer indholdet i sprøjten for at sikre, at der ikke forekommer partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer. Så snart DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er blevet overført fra hætteglasset til sprøjten, kan den opbevares i op til 24 timer på køl, efterfulgt af op til 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning (se pkt. 6.3). Ved opbevaring i køleskabet skal opløsningen opnå omgivende temperatur før administration.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1101/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2016
Dato for seneste fornyelse: 6. januar 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Alle 1
3400 Hillerød
Danmark

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Cork
Irland

Samsung Biologics Co, Ltd.
300, Songdo bio-daero
Yeonsu-gu
Incheon, Republikken Korea

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR´er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af DARZALEX (daratumumab) i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale sundhedsmyndighed blive enige om indholdet og formatet af uddannelsesmaterialet, der har til formål at øge opmærksomheden omkring den vigtige identificerede risiko for "Interferens i forbindelse med blodtypebestemmelse (minor antigener) (positiv indirekte Coombs test)" og give vejledning i håndteringen af denne risiko.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger og patienter i de enkelte medlemslande, hvor DARZALEX (daratumumab) markedsføres, som må forventes at ordinere, udlevere og modtage dette lægemiddel, har adgang til/får udleveret nedenstående.

Uddannelsesmaterialet til læger og blodbanker skal indeholde følgende nøgleelementer:

- Guiden til læger og blodbanker med råd om risikoen for interferens med blodtypebestemmelse, og hvordan denne minimeres.
- Patientkortet.

Guiden til læger og blodbanker skal omfatte følgende nøgleelementer:

- Alle patienter bør typebestemmes og screenes, før behandling med daratumumab indledes. Alternativt kan fænotypebestemmelse overvejes.
- Daratumumab-medieret positiv indirekte Coombs test (interferens med krydsmatching af blod) kan vare ved i op til 6 måneder efter den sidste infusion af lægemidlet. Lægen skal derfor bede patienten om at have patientkortet på sig i 6 måneder efter afsluttet behandling.
- Daratumumab bundet til erytrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum.
- Bestemmelse af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.
- Metoderne til at mindske interferensen omfatter behandling af reagens-erytrocytter med dithiothreitol (DTT) for at bryde bindingen af daratumumab eller andre lokalt validerede metoder. Da Kell-blodtypesystemet også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative

portioner leveres efter udelukkelse eller identifikation af allo-antistoffer vha. DTT-behandlede erytrocytter. Alternativt kan genotypebestemmelse overvejes.
- Hvis der bliver brug for transfusion i en nødsituation, kan der gives ikke-krydsmatchede ABO/RhD-forligelige erytrocytter i henhold til den lokale blodbanks procedurer.
- I tilfælde af en planlagt transfusion skal blodbanken oplyses om denne interferens med indirekte antiglobulintest.
- Henvisning til nødvendigheden af at læse produktresuméet.
- Henvisning til nødvendigheden af at give patientkortet til patienten og opfordre denne til at læse indlægssedlen.

Patientkortet der skal indeholde følgende nøgleelementer:

- En advarsel til sundhedspersonale, der på et givet tidspunkt har patienten i behandling, herunder i akutsituationer, om at patienten er i behandling med DARZALEX (daratumumab), og at denne behandling er forbundet med en vigtig identificeret risiko for interferens med blodtypebestemmelse (minor antigener) (positiv indirekte Coombs test), som kan vare ved i op til 6 måneder efter den sidste infusion af lægemidlet, samt en klar anbefaling af, at patienten bliver ved med at have patientkortet på sig indtil 6 måneder efter, behandlingen er afsluttet.
- Kontaktoplysninger for den læge, der har ordineret DARZALEX (daratumumab).
- Henvisning til nødvendigheden af at læse indlægssedlen.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL STARTPAKKE BESTÅENDE AF 11 PAKNINGER (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
daratumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Startpakke: 11 hætteglas (6 x 5 ml hætteglas + 5 x 20 ml hætteglas)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1101/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (100 mg/400 mg) TIL 1 HÆTTEGLAS SOM MELLEMEMBALLAGE/DEL AF EN STARTPAKKE (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
daratumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas, 100 mg/5 ml
1 hætteglas, 400 mg/20 ml
Del af en startpakke; må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1101/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE (100 mg/400 mg) (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
daratumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 100 mg daratumumab (20 mg/ml).
Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 400 mg daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas, 100 mg/5 ml
1 hætteglas, 400 mg/20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
daratumumab
Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning
daratumumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 15 ml hætteglas indeholder 1 800 mg daratumumab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: rekombinant humant hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til subkutan anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1101/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

darzalex

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning
daratumumab
Subkutan anvendelse
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

15 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
daratumumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får DARZALEX
3. Sådan får du DARZALEX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er DARZALEX
DARZALEX er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof daratumumab. Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er proteiner, som er designet til at genkende og koble sig fast bestemte steder i kroppen. Daratumumab er designet til at koble sig fast på bestemte kræftceller i din krop, så dit immunsystem kan ødelægge kræftcellerne.

Hvad anvendes DARZALEX til
DARZALEX anvendes til voksne på 18 år og derover, som har en type kræft, der hedder myelomatose. Det er kræft i knoglemarven.

2. Det skal du vide, før du får DARZALEX

Du må ikke få DARZALEX
- hvis du er allergisk over for daratumumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i DARZALEX (angivet i afsnit 6).

Du må ikke få DARZALEX, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

Infusionsrelaterede reaktioner
DARZALEX gives som en infusion (et drop) i en vene. Før og efter hver infusion af DARZALEX vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for reaktioner på infusionen (se "Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX" i afsnit 3). Disse reaktioner kan opstå under infusionen eller i løbet af 3 dage efter infusionen.

I visse tilfælde kan den allergiske reaktion være alvorlig og omfatte hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Nogle alvorlige allergiske reaktioner og andre alvorlige infusionsrelaterede reaktioner har haft dødelig udgang.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en af de infusionsrelaterede reaktioner eller tilknyttede symptomer, der er nævnt øverst i afsnit 4.

Hvis du får infusionsrelaterede reaktioner, kan du have brug for andre lægemidler, eller det kan være nødvendigt at give infusionen langsommere eller stoppe den. Når disse reaktioner er forsvundet eller blevet bedret, kan infusionen startes igen.
Der er størst risiko for disse reaktioner efter den første infusion. Hvis du har haft en infusionsrelateret reaktion én gang, er det mindre sandsynligt, at den opstår igen. Din læge kan beslutte, at du ikke skal have DARZALEX, hvis du reagerer kraftigt på infusionen.

Nedsat antal blodlegemer
DARZALEX kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer, som hjælper med at bekæmpe infektioner, og blodplader, som hjælper blodet med at størkne. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du får symptomer på infektion som f.eks. feber, vejrtrækningsbesvær, hoste, brændende fornemmelse eller smerter ved vandladning eller symptomer på nedsat antal blodplader som f.eks. blå mærker eller blødning.

Blodtransfusioner
Hvis du skal have en blodtransfusion, vil du få taget en blodprøve først for at matche din blodtype. DARZALEX kan påvirke resultatet af denne blodprøve. Fortæl det til den person, der tager blodprøven, at du får DARZALEX.

Hepatitis B
Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft en hepatitis B-infektion eller måske har det nu. Dette skyldes, at DARZALEX kan medføre, at hepatitis B-virussen bliver aktiv igen. Lægen vil kontrollere dig for tegn på denne infektion før, under og i nogen tid efter behandlingen med DARZALEX. Kontakt omgående lægen, hvis du oplever tiltagende træthed eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.

Børn og unge
DARZALEX må ikke gives til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke vides, hvordan medicinen påvirker dem.

Brug af andre lægemidler sammen med DARZALEX
Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Graviditet
Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.
Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du og din læge vil beslutte, om fordelen for dig ved at få lægemidlet er større end risikoen for barnet.

Prævention
Kvinder, der får DARZALEX, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 3 måneder efter afsluttet behandling.

Amning
Du og din læge skal beslutte, om fordelene for barnet ved amning er større end risikoen. Det skyldes, at medicinen kan udskilles i mælken, og at det ikke vides, hvordan det kan påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du kan føle dig træt, når du har fået DARZALEX, og det kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

DARZALEX indeholder sorbitol
Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du ikke få dette lægemiddel. Patienter med HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du har HFI.

DARZALEX indeholder polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 20 pr. ml, svarende til 2,0 mg pr. 5 ml hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 20 pr. ml, svarende til 8,0 mg pr. 20 ml hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du DARZALEX

Så meget vil du få
Lægen fastsætter den rette dosis DARZALEX og en doseringsplan. Dosen af DARZALEX afhænger af din vægt.

Den sædvanlige startdosis af DARZALEX er 16 mg pr. kg legemsvægt. DARZALEX kan gives enten alene eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle myelomatose.
Når DARZALEX gives alene, gives det på følgende måde:
- en gang om ugen i de første 8 uger
- derefter hver 2. uge i 16 uger
- herefter hver 4. uge, så længe din tilstand ikke bliver værre.

Når DARZALEX gives sammen med andre lægemidler, kan din læge ændre perioderne mellem doser og antallet af behandlinger.

I den første uge kan lægen beslutte at give dig dosen af DARZALEX fordelt over to dage i træk.

Sådan får du lægemidlet
Du vil få DARZALEX af en læge eller sygeplejerske. Medicinen indgives som et drop i en vene (intravenøs infusion) over flere timer.

Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX
Du kan få andre lægemidler for at nedsætte risikoen for at få helvedesild.

Før hver infusion af DARZALEX vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte:
- lægemidler mod en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler mod inflammation (kortikosteroider)
- lægemidler mod feber (f.eks. paracetamol).

Efter hver infusion af DARZALEX vil du få lægemidler (f.eks. kortikosteroider) for at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Patienter med vejrtrækningsproblemer
Hvis du har vejrtrækningsproblemer som f.eks. astma eller KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), vil du få lægemidler til inhalation, som kan afhjælpe dine vejrtrækningsproblemer:
- lægemidler, der hjælper dine luftveje med at holde sig åbne (bronkodilatorer)
- lægemidler, der mindsker hævelse og irritation i dine lunger (kortikosteroider).

Hvis du får for meget DARZALEX
Du får dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske. Hvis du mod al forventning skulle få for meget (en overdosis), vil din læge undersøge dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have DARZALEX
Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.
Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner
Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får et af følgende tegn på en infusionsrelateret reaktion under infusionen eller i løbet af de 3 efterfølgende dage. Du kan have brug for andre lægemidler, eller infusionshastigheden skal muligvis nedsættes eller infusionen stoppes.

Disse reaktioner inkluderer følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- kulderystelser
- ondt i halsen, hoste
- kvalme
- opkastning
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- kortåndethed eller andre vejrtrækningsproblemer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- ubehag i brystet
- svimmelhed (på grund af lavt blodtryk)
- kløe
- hvæsende vejrtrækning.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):
- alvorlig allergisk reaktion, som kan vise sig ved hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Se afsnit 2.
- øjensmerter.
- sløret syn.

Hvis du får en af de infusionsrelaterede reaktioner, der er nævnt ovenfor, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Andre bivirkninger
Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- feber
- udpræget træthedsfølelse
- diarré
- mavesmerter
- forstoppelse
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- hovedpine
- svimmelhed
- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, følelsesløshed eller smerter

- forhøjet blodtryk
- udslæt
- muskelsammentrækninger
- hævede hænder, ankler eller fødder
- svaghedsfornemmelse
- muskel- og ledsmerter (herunder rygsmerter og muskelsmerter i brystet)
- lungebetændelse
- bronchitis
- luftvejsinfektioner, f.eks. i næse, bihuler eller hals
- lavt antal røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i blodet (anæmi)
- lavt antal hvide blodlegemer, som er med til at bekæmpe infektioner (neutropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antal blodplader, en type blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- lavt indhold af kalium i blodet (hypokaliæmi)
- unormal fornemmelse i huden (for eksempel en prikkende eller kriblende fornemmelse)
- COVID-19.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- ophobning af væske i lungerne, så du bliver kortåndet
- urinvejsinfektion
- alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- dehydrering
- besvimelse
- kulderystelser
- lavt blodtryk
- vægttab
- højt indhold af sukker i blodet
- lavt indhold af calcium i blodet
- lavt indhold af antistoffer kaldet "immunglobuliner" i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (hypogammaglobulinæmi)
- betændelse i bugspytkirtlen
- kløe
- en type herpesvirus-infektion (cytomegalovirus-infektion).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):
- leverbetændelse (hepatitis).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

DARZALEX opbevares på hospitalet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Sundhedspersoner vil bortskaffe eventuelle lægemiddelrester, der ikke længere skal bruges. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DARZALEX indeholder:
- Aktivt stof: daratumumab. En ml koncentrat indeholder 20 mg daratumumab. Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 100 mg daratumumab. Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 400 mg daratumumab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker (se "DARZALEX indeholder sorbitol" i afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser
DARZALEX er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning og er en farveløs til gul væske.
DARZALEX leveres i en karton, der indeholder 1 hætteglas af glas.
DARZALEX leveres også som en startpakke, der indeholder 11 hætteglas (6 x 5 ml hætteglas + 5 x 20 ml hætteglas).

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

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

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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
JNJ-SI-safety@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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@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

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

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 ehf.
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

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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.
Infusionsvæsken skal klargøres med aseptisk teknik på følgende måde:

- Beregn dosis (mg), samlet volumen (ml) af DARZALEX-koncentrat og det nødvendige antal DARZALEX-hætteglas ud fra patientens vægt.
- Kontroller, at DARZALEX-koncentratet er farveløst til gult. Koncentratet må ikke bruges, hvis det indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis det indeholder andre fremmedlegemer.
- Ved hjælp af aseptisk teknik fjernes et volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning fra infusionsposen/-beholderen svarende til det volumen DARZALEX-koncentrat, der skal bruges.
- Træk det nødvendige volumen DARZALEX-koncentrat op og fortynd det til det ønskede volumen ved at tilsætte det til en infusionspose/-beholder med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Infusionsposer/-beholdere skal være fremstillet af polyvinylchlorid (PVC), polypropylen (PP), polyethylen (PE) eller en polyolefinblanding (PP+PE). Fortynding

skal foretages under passende aseptiske forhold. Ikke anvendt lægemiddel i hætteglasset skal bortskaffes.

- Vend forsigtigt posen/beholderen på hovedet for at blande opløsningen. Må ikke omrystes.
- Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Der kan dannes meget små, gennemsigtige til hvide proteinagtige partikler i den fortyndede opløsning, da daratumumab er et protein. Infusionsvæsken må ikke bruges, hvis den indeholder synlige, uigennemsigtige partikler, er misfarvet, eller hvis der ses fremmedlegemer.
- Da DARZALEX ikke indeholder konserveringsmiddel, skal den fremstillede infusionsvæske administreres inden for 15 timer (inklusiv infusionstid), opbevaret ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C) og almindelig belysning.
- Hvis infusionsvæsken ikke anvendes med det samme, kan den opbevares i op til 24 timer på køl (2 °C - 8 °C) og beskyttet mod lys før administration. Må ikke nedfryses.
- Administrer infusionsvæsken via intravenøs infusion med et infusionssæt, hvor der er påsat en flow-regulator og et indlejret sterilt, ikke-pyrogent polyethersulfon-filter (PES) med lav proteinbinding (porestørrelse 0,22 eller 0,2 mikrometer). Der skal anvendes et administrationssæt af polyurethan (PU), polybutadien (PBD), PVC, PP eller PE.
- DARZALEX må ikke infunderes sammen med andre midler i den samme intravenøse slange.
- Ikke anvendt infusionsvæske må ikke gemmes til senere brug. Ikke anvendt produkt samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Indlægsseddel: Information til patienten

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning
daratumumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får DARZALEX
3. Sådan får du DARZALEX
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er DARZALEX
DARZALEX er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof daratumumab. Det tilhører en gruppe lægemidler, som kaldes monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er proteiner, som er designet til at genkende og koble sig fast bestemte steder i kroppen. Daratumumab er designet til at koble sig fast på bestemte unormale blodlegemer i din krop, så dit immunsystem kan ødelægge disse blodlegemer.

Hvad anvendes DARZALEX til
DARZALEX anvendes til voksne på 18 år og derover, som har en type kræft, der hedder myelomatose. Det er kræft i knoglemarven.

DARZALEX anvendes til voksne på 18 år og derover, som har en type blod- og knoglemarvssygdom, der hedder ikke-symptomgivende myelomatose (eller "smoldering" myelomatose), og som kan udvikle sig til myelomatose.

DARZALEX anvendes også til voksne på 18 år og derover, som har en type blodsygdom, der kaldes ”AL amyloidose”. Ved AL amyloidose laver unormale blodlegemer overskydende mængder af unormale proteiner, som aflejres i forskellige organer, så disse organer ikke fungerer korrekt.

2. Det skal du vide, før du får DARZALEX

Du må ikke få DARZALEX
- hvis du er allergisk over for daratumumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i DARZALEX (angivet i afsnit 6).

Du må ikke få DARZALEX, hvis ovenstående gælder for dig. Hvis du ikke er sikker, så tal med lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

Infusionsrelaterede reaktioner
DARZALEX gives som en injektion under huden (subkutant) ved hjælp af en lille kanyle. Før og efter hver injektion vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for reaktioner på injektionen (se "Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX" i afsnit 3). Sådanne reaktioner forekommer oftest i forbindelse med en første injektion, og de fleste reaktioner opstår samme dag, som du får injektionen. Hvis du har haft en infusionsrelateret reaktion én gang, er det mindre sandsynligt, at den opstår igen. Der kan dog opstå forsinkede reaktioner op til 3-4 dage efter injektionen. Din læge kan beslutte, at du ikke skal have DARZALEX, hvis du reagerer kraftigt på injektionen.

I visse tilfælde kan den allergiske reaktion være alvorlig og omfatte hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Se afsnit 4.

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får en af de infusionsrelaterede reaktioner eller tilknyttede symptomer, der er nævnt øverst i afsnit 4. Hvis du får infusionsrelaterede reaktioner, kan du have brug for andre lægemidler til at behandle symptomerne, eller det kan være nødvendigt at stoppe injektionerne. Når disse reaktioner er forsvundet eller blevet bedret, kan injektionen startes igen.

Nedsat antal blodlegemer
DARZALEX kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer, som hjælper med at bekæmpe infektioner, og blodplader, som hjælper blodet med at størkne. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du får symptomer på infektion som f.eks. feber, vejrtrækningsbesvær, hoste, brændende fornemmelse eller smerter ved vandladning eller symptomer på nedsat antal blodplader som f.eks. blå mærker eller blødning.

Blodtransfusioner
Hvis du skal have en blodtransfusion, vil du få taget en blodprøve først for at matche din blodtype. DARZALEX kan påvirke resultatet af denne blodprøve. Fortæl det til den person, der tager blodprøven, at du får DARZALEX.

Hepatitis B
Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft en hepatitis B-infektion eller måske har det nu. Dette skyldes, at DARZALEX kan medføre, at hepatitis B-virussen bliver aktiv igen. Lægen vil kontrollere dig for tegn på denne infektion før, under og i nogen tid efter behandlingen med DARZALEX. Kontakt omgående lægen, hvis du oplever tiltagende træthed eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.

Børn og unge
DARZALEX må ikke gives til børn eller unge under 18 år. Det skyldes, at det ikke vides, hvordan medicinen påvirker dem.

Brug af andre lægemidler sammen med DARZALEX
Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept, og naturlægemidler.

Graviditet
Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.
Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du og din læge vil beslutte, om fordelen for dig ved at få lægemidlet er større end risikoen for barnet.

Prævention
Kvinder, der får DARZALEX, skal bruge sikker prævention under behandlingen og i 3 måneder efter afsluttet behandling.

Amning
Du og din læge skal beslutte, om fordelene for barnet ved amning er større end risikoen. Det skyldes, at medicinen kan udskilles i mælken, og at det ikke vides, hvordan det kan påvirke barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Du kan føle dig træt, når du har fået DARZALEX, og det kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 15 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder sorbitol
Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis din læge har fortalt dig at du har intolerance over for nogle sukkerarter, eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge, før du får dette lægemiddel.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder polysorbat
Dette lægemiddel indeholder 0,4 mg polysorbat 20 pr. ml, svarende til 6,0 mg pr. 15 ml hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du DARZALEX

Så meget vil du få
Dosis af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er 1.800 mg.

DARZALEX kan gives enten alene eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle myelomatose, eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle AL amyloidose. DARZALEX gives som regel på følgende måde:
- en gang om ugen i de første 8 uger
- derefter hver 2. uge i 16 uger
- herefter hver 4. uge, så længe din tilstand ikke bliver værre.

Når DARZALEX gives sammen med andre lægemidler, kan din læge ændre perioderne mellem doser og antallet af behandlinger.

Sådan får du lægemidlet
Du vil få DARZALEX af en læge eller sygeplejerske som en injektion under huden (subkutan injektion) over cirka 3 til 5 minutter. Injektionen gives i maveregionen og ikke andre steder på kroppen, og ikke i områder, hvor huden er rød, har blå mærker, er øm, hård eller, hvor der er ar.

Hvis du får smerter under en injektion, vil lægen eller sygeplejersken muligvis afbryde injektionen og give dig den resterende injektion på et andet sted i maveregionen.

Lægen vil afgøre, om du eller din omsorgsperson kan administrere DARZALEX efter grundig træning.

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Hvis du føler dig dårlig, så tal med lægen eller apotekspersonalet. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende aftaler.

Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX
Du kan få andre lægemidler for at nedsætte risikoen for at få helvedesild.

Før hver injektion af DARZALEX vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte:
- lægemidler mod en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler mod inflammation (kortikosteroider)
- lægemidler mod feber (f.eks. paracetamol).

Efter hver injektion af DARZALEX vil du få lægemidler (f.eks. kortikosteroider) for at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner.

Patienter med vejrtrækningsproblemer
Hvis du har vejrtrækningsproblemer som f.eks. astma eller KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), vil du få lægemidler til inhalation, som kan afhjælpe dine vejrtrækningsproblemer:
- lægemidler, der hjælper dine luftveje med at holde sig åbne (bronkodilatorer)
- lægemidler, der mindsker hævelse og irritation i dine lunger (kortikosteroider).

Hvis du får for meget DARZALEX
Du får dette lægemiddel af en læge eller sygeplejerske. Hvis du mod al forventning skulle få for meget (en overdosis), vil din læge undersøge dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have DARZALEX
Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.
Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner
Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du får et eller flere af følgende symptomer inden for 3-4 dage efter injektionen. Du kan have brug for andre lægemidler, eller injektionen skal muligvis afbrydes eller stoppes.

Disse reaktioner inkluderer følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- kulderystelser
- ondt i halsen, hoste
- kvalme
- opkastning
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- kortåndethed eller andre vejrtrækningsproblemer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- ubehag i brystet
- svimmelhed eller ørhed (på grund af lavt blodtryk)
- kløe
- hvæsende vejrtrækning.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):
- alvorlig allergisk reaktion, som kan vise sig ved hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Se afsnit 2.

- øjensmerter
- sløret syn.

Hvis du får en eller flere af de infusionsrelaterede reaktioner, der er nævnt ovenfor, skal du straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

Reaktioner på injektionsstedet
Hudreaktioner på eller nær injektionsstedet (lokale), herunder reaktioner på injektionsstedet, kan forekomme med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion. Disse reaktioner er meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter). Symptomerne på injektionsstedet kan omfatte hudrødme, kløe, hævelse, smerter, blå mærker, udslæt, blødning.

Andre bivirkninger
Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):
- feber
- udpræget træthedsfølelse
- diarré
- forstoppelse
- mavesmerter
- nedsat appetit
- søvnbesvær
- hovedpine
- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, følelsesløshed eller smerter
- udslæt
- muskelsammentrækninger (spasmer)
- muskel- og ledsmerter (herunder rygsmerter og smerter i musklerne i brystregionen)
- hævede hænder, ankler eller fødder
- svaghedsfornemmelse
- lungebetændelse
- bronchitis
- luftvejsinfektioner, f.eks. i næse, bihuler eller hals
- lavt antal røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i blodet (blodmangel)
- lavt antal hvide blodlegemer, som er med til at bekæmpe infektioner (neutropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antal blodplader, en type blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- lavt indhold af kalium i blodet (hypokaliæmi)
- COVID-19.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):
- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- ophobning af væske i lungerne, så du bliver kortåndet
- urinvejsinfektion
- alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- dehydrering
- højt indhold af sukker i blodet
- lavt indhold af calcium i blodet
- lavt indhold af antistoffer kaldet "immunglobuliner" i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (hypogammaglobulinæmi)
- svimmelhedsfornemmelse
- besvimelse
- kulderystelser
- kløe
- unormal fornemmelse i huden (for eksempel en prikkende eller kriblende fornemmelse)
- betændelse i bugspytkirtlen
- forhøjet blodtryk

- lavt blodtryk
- vægttab.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):
- leverbetændelse (hepatitis)
- en type herpesvirus-infektion (cytomegalovirus-infektion).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Sundhedspersoner vil bortskaffe eventuelle lægemiddelrester, der ikke længere skal bruges. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DARZALEX indeholder:
- Aktivt stof: daratumumab. En ml opløsning indeholder 120 mg daratumumab. Hvert hætteglas med 15 ml injektionsvæske, opløsning indeholder 1.800 mg daratumumab.
- Øvrige indholdsstoffer: rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker (se "DARZALEX indeholder natrium og sorbitol" i afsnit 2).

Udseende og pakningsstørrelser
DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er en farveløs til gul væske.
DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion leveres i en karton, der indeholder 1 enkeltdosis hætteglas af glas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

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

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
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

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

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.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: 0800 242 42 42
info_nl@its.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

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

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion skal administreres af sundhedspersonale.

For at forhindre medicineringsfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglasetiketterne for at sikre, at den rigtige formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dosis gives til patienten som ordineret. DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må kun gives som subkutan injektion med den angivne dosis. DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er ikke beregnet til intravenøs administration.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kun til engangsbrug og leveres klar til brug.

- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kompatibel med sprøjter af polypropylen eller polyethylen, subkutane infusionssæt af polypropylen, polyethylen eller polyvinylchlorid (PVC) samt overførsels- og injektionskanyler af rustfrit stål.
- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion skal fremstå som en klar til opaliserende og farveløs til gul opløsning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
- Tag DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ud af køleskabet (2 °C - 8 °C), og lad hætteglasset stå, til det har nået den omgivende temperatur (15 °C - 30 °C). Ikke anbrudte hætteglas kan opbevares ved omgivende temperatur og omgivende belysning i

maksimalt 24 timer i den originale æske for at beskytte mod lys. Skal beskyttes mod direkte sollys. Må ikke omrystes.

- Klargør doseringssprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Træk 15 ml op fra hætteglasset i en sprøjte ved brug af en 18 G - 22 G overførselskanyle med almindelig affasning for at minimere risikoen for gennemboring af proppen. Indsæt nålen i hætteglasset i en vinkel på 90° inden for proppens ring, og minimer antallet af punkturer for at forhindre fragmentering af proppen. Inspicer indholdet i sprøjten for at sikre, at der ikke forekommer partikler, misfarvning eller andre fremmedlegemer.
- For at undgå tilstopning af kanylen skal injektionskanylen eller det subkutane infusionssæt kobles til sprøjten umiddelbart før injektionen.

Opbevaring af den klargjorte sprøjte

- Hvis sprøjten med DARZALEX ikke anvendes med det samme, kan DARZALEX-opløsningen opbevares i op til 24 timer på køl, efterfulgt af op til 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning. Ved opbevaring i køleskabet skal opløsningen opnå omgivende temperatur før administration.

Administration

- Injicer 15 ml DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i det subkutane væv over abdomen cirka 7,5 cm til højre eller venstre for navlen over cirka 3-5 minutter. DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må ikke injiceres andre steder på kroppen, da der ikke foreligger nogen data.
- Der skal skiftes mellem injektionsstederne fra den ene injektion til den anden.
- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må aldrig injiceres på steder, hvor huden er rød, har blå mærker, er øm eller hård eller i områder med arvæv.
- Hold en pause under administrationen eller nedsæt hastigheden, hvis patienten oplever smerter. Hvis smerterne ikke lindres ved at nedsætte injektionshastigheden, kan den resterende dosis indgives på et andet injektionssted på den modsatte side af abdomen.
- Under behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på det samme sted som DARZALEX.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Nedenstående oplysninger er kun til patienter og omsorgspersoner:
Brugsvejledning

Lægen eller sygeplejersken vil give dig de første injektioner af DARZALEX subkutant (under huden), herefter benævnt som DARZALEX. Efterfølgende kan du og lægen aftale, at du eller en omsorgsperson kan injicere DARZALEX. Hvis dette sker, vil du eller en omsorgsperson få træning i forberedelse og injektion af DARZALEX af en læge eller sygeplejerske. Tal med lægen, hvis du har nogle spørgsmål om, hvordan du giver dig selv en injektion.

Opbevaring

Opbevaring af uåbnet hætteglas

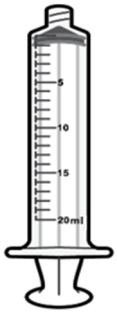
Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C. Når hætteglasset med DARZALEX bliver fjernet fra køleskabet, må det **ikke** sættes tilbage i køleskabet igen.

Opbevares utilgængeligt for børn.

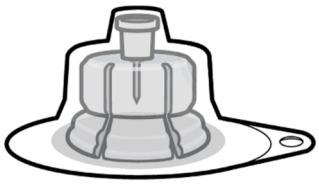
Materialer

Du skal bruge:

Hætteglas med lægemiddel (indeholder 16,6 ml)



Luer Lock-sprøjte



20 mm hætteglasadapter i steril blister

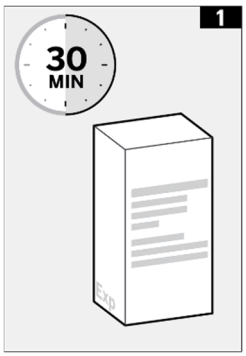
Luer Lock 25G subkutant administrationssæt

Du vil også få brug for:

• Desinfektionsservietter • Vatrondel eller gazebind • Handsker

• Selvklæbende bandage • Beholder til skarpe genstande • Kirurgisk tape

1. Undersøg æsken og kontroller hætteglasset



Lad lægemidlet opnå stuetemperatur

Tag æsken med hætteglasset ud af køleskabet.

Tjek æsken med hætteglasset for at sikre, at det ikke har overskredet dets udløbsdato.

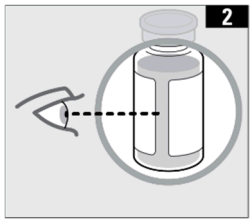
Brug **ikke** lægemidlet, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Lad æsken med hætteglasset stå i ca. 30 minutter.

Dette vil lade væsken opnå en komfortabel temperatur til injektion (stuetemperatur).

Skal beskyttes mod direkte sollys.

Ryst **ikke** æsken med hætteglasset.



Tjek væsken i hætteglasset

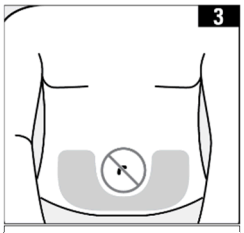
Fjern hætteglasset fra æsken.

Ryst **ikke** hætteglasset.

Væsken i hætteglasset skal være klar og farveløs til lysegul.

Må **ikke** bruges, hvis væsken er misfarvet eller uklar eller indeholder fremmede partikler og kontakt læge eller sygeplejerske for hjælp.

2. Forbered injektionen



* Gråtmarkerede områder anbefales til injektionssteder.

Vælg et injektionssted på abdomen

DARZALEX gives som injektion under huden (subkutant).

Injicér i maveområdet (abdomen) **mindst 7,5 cm væk fra navlen.**

Brug et nyt injektionssted ved hver injektion.

Injicér **ikke** i hud, der er øm, har blå mærker, er rød, skællet, er tyk eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

Vask hænder og tag handsker på

Vask dine hænder omhyggeligt med sæbe og varmt vand.

Tag handsker på. Behold handsker på indtil dosen er blevet givet og materialerne er blevet kasseret.

3. Forbered hætteglas og sprøjte

Fjern hætten

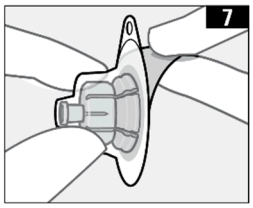
Løft det tynde grå låg op for at fjerne det fra toppen af hætteglasset.

Fjern **ikke** gummiproppen.

Rengør gummiproppen

Rengør gummiproppen med en desinfektionsserviet.

Stil hætteglasset på en plan overflade.



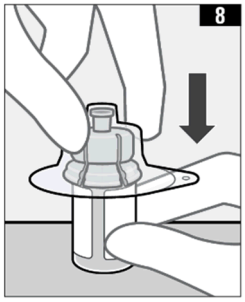
Forbered hætteglasadapteren

Hold den sterile blister som vist.

Træk tilbage og fjern papirbagsiden.

Rør **ikke** hætteglasadapteren på noget tidspunkt.

Dette kan resultere i forurening.



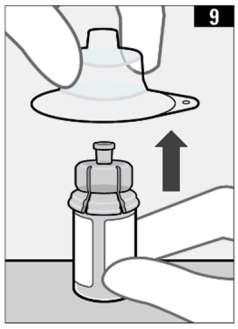
Tilslut hætteglasadapteren til hætteglasset

Anbring hætteglasset på en plan overflade og hold fast i bunden af glasset.

Centrér hætteglasadapteren over den grå gummiprop.

Skub hætteglasadapteren lige ned på toppen af hætteglasset, indtil den sidder sikkert på plads.

Anbring **ikke** hætteglasadapteren skævt på hætteglasset, da væsken ellers lækker, når den overføres til sprøjten.



Fjern den sterile blister

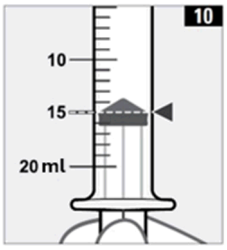
Fjern **ikke** den sterile blister fra hætteglasadapteren, før du er klar til at fastgøre sprøjten til hætteglasadapteren.

Hold hætteglasset lodret for at undgå lækage.

Hold i bunden af hætteglasset og træk op i den sterile blister for at fjerne den.

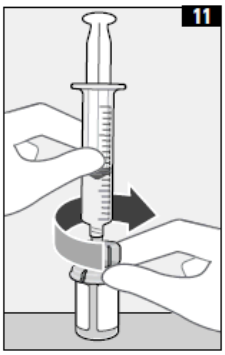
Rør **ikke** ved den udsatte åbning på hætteglasadapteren.

Dette kan resultere i forurening.



Fyld sprøjten med luft

Træk stemplet ned indtil den øverste kant af det sorte gummistempel er på linje med markøren for 15 ml (se billede).

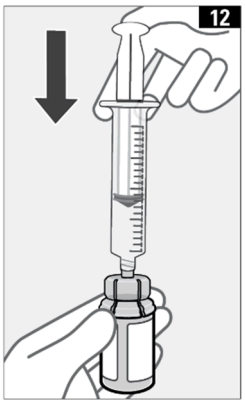


Tilslut sprøjten til hætteglasadapteren

Hold godt fast i bunden af hætteglasadapteren.

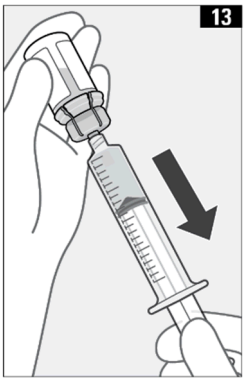
Fastgør sprøjten til hætteglasadapteren ved at dreje spidsen af sprøjten, i urets retning, fast på hætteglasadapteren.

Stram **ikke** for meget.



Injicér al luften ind i hætteglasset

Injicér al luften fra sprøjten ind i hætteglasset. Dette vil gøre overførslen af væske fra hætteglasset til sprøjten lettere.



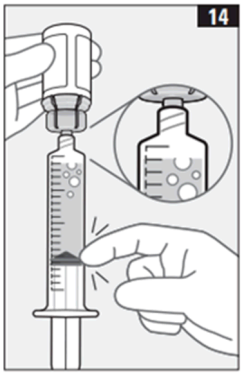
Overfør al væske fra hætteglasset til sprøjten

Vend hætteglasset og sprøjten på hovedet.

Tag godt fat i hætteglasset og sprøjten, og træk derefter i sprøjtens stempel for at overføre **al** væske til sprøjten.

På grund af lægemidlets tykkelse kan du føle modstand, når du overfører fra hætteglas til sprøjte.

Kontrollér, at hætteglasset er tomt.



Fjern luftlommer eller luftbobler

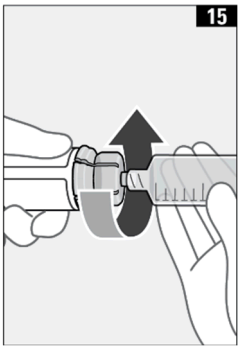
Hold sprøjten pegende opad.

Bank let på siden af sprøjten, indtil luftboblerne stiger til tops.

Skub stemplet op, indtil luftboblerne er skubbet ud af sprøjten tilbage i hætteglasset.

Kontrollér, om der er luftlommer eller bobler tilbage.

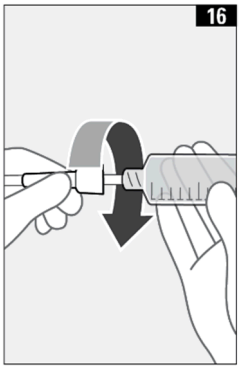
Gentag trinene, hvis det er nødvendigt.



Fjern sprøjten fra hætteglasadapteren

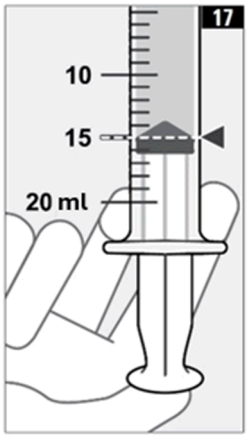
Når al væsken er overført til sprøjten, og luftboblerne er fjernet, drejes sprøjten forsigtigt af hætteglasadapteren. Der kan være en lille mængde væske i hætteglasset, dette er normalt.

Se afsnittet om bortskaffelse for information om hvordan hætteglasset med hætteglasadapteren kasseres i beholderen til skarpe genstande.



Fastgør sprøjten til subkutant administrationssæt

Drej for at fastgøre Luer Lock 25G subkutant administrationssæt til sprøjten.



Tryk sprøjtens stempel til 15 ml

Fjern **ikke kanylens** beskyttelseshætte.

Hold kanylen over en beholder til skarpe genstande eller et engangsbæger for at indsamle væske fra kanylen.

Hold sprøjten med spidsen pegende opad.

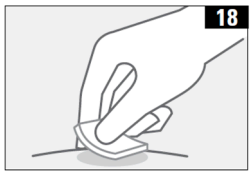
Tryk langsomt på stemplet indtil den øverste kant på det sorte gummistempel er på linje med markøren for 15 ml **for at klargøre en dosis på 15 ml.**

Tryk **ikke** stemplet forbi 15 ml, da du ellers ikke vil få den fulde dosis.

Du vil se væske komme ud af kanylen. Dette er normalt.
Bortskaf væsken i henhold til lokale regler.

Anbring sprøjten på en plan overflade.

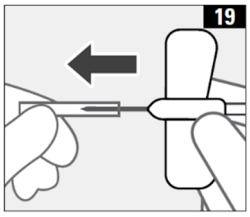
4. Injicér lægemidlet



Rengør injektionsstedet på abdomen

Rengør det valgte injektionssted med en desinfektionsserviet og lad det tørre.

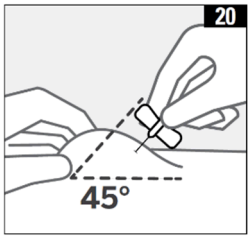
Du må **ikke** røre ved, vifte med hånden eller blæse på injektionsstedet, når du har rengjort det.



Fjern kanylens beskyttelseshætte

Fjern kanylens beskyttelseshætte fra kanylen i det subkutane administrationssæt ved at trække den lige af.

Rør **ikke** ved kanylen og lad **ikke** kanylen røre ved noget.



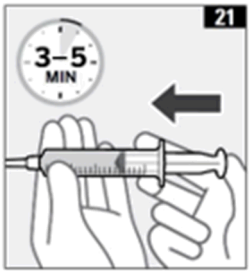
Klem huden og indsæt kanylen

Klem forsigtigt den rensede hud på injektionsstedet.

Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på ca. 45 grader mod maven (abdomen).

Slip hudfolden.

Du kan fastgøre kanylen til injektionsstedet med kirurgisk tape.

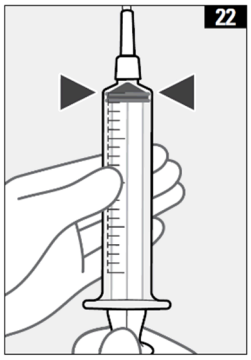


Injicér dosis på 15 ml

Tryk stemplet ind med en jævn bevægelse, indtil hele dosen er givet. Dette bør tage cirka 3 til 5 minutter.

Du kan føle modstand, når du trykker på stemplet. Dette er normalt. Fortsæt med at trykke stemplet langsomt ind.

Hvis du føler smerter ved injektionsstedet, skal du holde en pause eller nedsætte hastigheden på injektionen. Hvis smerten vedvarer, skal du stoppe injektionen og kontakte læge eller sygeplejerske.



Bekræft at hele dosen er givet

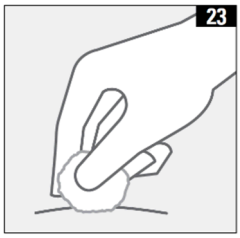
Efter 3 til 5 minutter skal du kontrollere, at stemplet er trykket helt ned, så langt det kan komme i sprøjtens cylinder.

Det betyder, at hele dosen er givet.

Hvis stemplet ikke er trykket helt i bund, skal du fortsætte med at trykke, indtil hele dosen er givet.

Når du har givet den fulde dosis, skal du forsigtigt fjerne den subkutane kanyle fra injektionsstedet.

Sæt **ikke** hætten på kanylen igen.



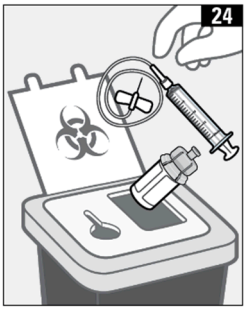
Efter injektionen

Der kan være en lille mængde væske på injektionsstedet.

Dette er normalt.

Du kan trykke en vatrondel eller et gazebind forsigtigt over injektionsstedet og holde i 10 sekunder.

Gnid **ikke** huden på injektionsstedet. Du kan dække injektionsstedet med et plaster, hvis det er nødvendigt.



Bortskaffelse

Sæt **ikke** hætten på kanylen igen før bortskaffelse.

Brugt sprøjte, subkutant administrationssæt og hætteglas med hætteglasadapter skal placeres i en punkteringsbestandig beholder, som en beholder til skarpe genstande.

Bortskaf din beholder til skarpe genstande i henhold til de lokale regler.

Desinfektionsservietter og andre materialer kan bortskaffes i dit husholdningsaffald.