

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

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

### Hjelpestoff med kjent effekt

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er fargeløs til gul, med en pH på 5,5 og osmolalitet på 310 til 370 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

DARZALEX er indisert:

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

### Dosering

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

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

| <b>Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (Rd) (doseringsregime med 4-ukers syklus) og ved monoterapi</b> |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                                            | <b>Plan</b>                     |
| Uke 1 til 8                                                                                                                                           | hver uke (totalt 8 doser)       |
| Uke 9 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                                             | hver andre uke (totalt 8 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                                                  | hver fjerde uke                 |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

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

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

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

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

| <b>Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison ([VMP], doseringsregime med 6-ukers syklus)</b> |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                                  | <b>Plan</b>                       |
| Uke 1 til 6                                                                                                                                 | hver uke (totalt 6 doser)         |
| Uke 7 til 54 <sup>a</sup>                                                                                                                   | hver tredje uke (totalt 16 doser) |
| Fra og med uke 55 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                                        | hver fjerde uke                   |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

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

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

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

| <b>Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason ([VTd], doseringsregime med 4-ukers syklus)</b> |                           |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <b>Behandlingsfase</b>                                                                                                                          | <b>Uke</b>                | <b>Plan</b>                     |
| Induksjon                                                                                                                                       | Uke 1 til 8               | hver uke (totalt 8 doser)       |
|                                                                                                                                                 | Uke 9 til 16 <sup>a</sup> | hver andre uke (totalt 4 doser) |
| Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT                                                                                                         |                           |                                 |
| Konsolidering                                                                                                                                   | Uke 1 til 8 <sup>b</sup>  | hver andre uke (totalt 4 doser) |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

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

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

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

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

| <b>Tabell 4: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib og deksametason (Vd) (doseringsregime med 3-ukers syklus)</b> |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                         | <b>Plan</b>                      |
| Uke 1 til 9                                                                                                                        | hver uke (totalt 9 doser)        |
| Uke 10 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                         | hver tredje uke (totalt 5 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                               | hver fjerde uke                  |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

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

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

*Infusjonshastighet*

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

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

| <b>Tabell 5: Infusjonshastighet ved administrasjon av DARZALEX (16 mg/kg)</b> |                         |                                           |                                        |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
|                                                                               | <b>Fortynningsvolum</b> | <b>Innledende hastighet (første time)</b> | <b>Økning av hastighet<sup>a</sup></b> | <b>Maksimal hastighet</b> |
| <b>Uke 1 infusjon</b>                                                         |                         |                                           |                                        |                           |
| <i>Alternativ 1 (enkeltdoseinfusjon)</i>                                      |                         |                                           |                                        |                           |
| Uke 1 dag 1 (16 mg/kg)                                                        | 1 000 ml                | 50 ml/time                                | 50 ml/time hver time                   | 200 ml/time               |
| <i>Alternativ 2 (splitdoseinfusjon)</i>                                       |                         |                                           |                                        |                           |
| Uke 1 dag 1 (8 mg/kg)                                                         | 500 ml                  | 50 ml/time                                | 50 ml/time hver time                   | 200 ml/time               |
| Uke 1 dag 2 (8 mg/kg)                                                         | 500 ml                  | 50 ml/time                                | 50 ml/time hver time                   | 200 ml/time               |
| <b>Uke 2 (16 mg/kg) infusjon<sup>b</sup></b>                                  | 500 ml                  | 50 ml/time                                | 50 ml/time hver time                   | 200 ml/time               |
| <b>Påfølgende (fra og med uke 3, 16 mg/kg) infusjoner<sup>c</sup></b>         | 500 ml                  | 100 ml/time                               | 50 ml/time hver time                   | 200 ml/time               |

<sup>a</sup> Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

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

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

*Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner*

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

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

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

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

#### *Glemt dose*

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

#### *Dosemodifisering*

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

#### Anbefalte samtidige legemidler

#### *Pre-infusjonsbehandling*

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

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

#### *Post-infusjonsbehandling*

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

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

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

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

#### *Profylakse mot herpes zoster-virusreakivering*

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

##### *Eldre*

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

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

#### Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

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

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

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

#### Nøytropeni/trombocytopeni

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

#### Infeksjoner

DARZALEX kan forårsake alvorlige, livstruende eller fatale infeksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med DARZALEX og behandles på riktig måte. Profylaktiske antimikrobielle midler i henhold til behandlingsretningslinjer skal vurderes før, under og etter behandling (se pkt. 4.2).

#### Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

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

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

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

### Interferens med bestemmelse av komplett respons

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

### Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

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

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

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

### Hjelpestoffer

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

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Daratumumab er et IgG1 $\kappa$  monoklonalt antistoff, så det er lite sannsynlig at nyreutskillelse og leverenzymmediert metabolisme av intakt daratumumab er vesentlige eliminasjonsveier. Varianter av legemiddelmetaboliserende enzymer forventes derfor ikke å påvirke eliminasjonen av daratumumab. På grunn av høy affinitet til én spesifikk epitop på CD38, forventes daratumumab ikke å påvirke legemiddelmetaboliserende enzymer.

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

### Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

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

### Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

Daratumumab kan påvises ved serumproteinelektroforese (SPE) og immunfikserings (IFE)-analyse som brukes ved sykdomsovervåking av monoklonale immunoglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater for pasienter med IgG-kappa myelomprotein, og påvirke innledende vurdering av komplett respons etter IMWG-kriteriene (*International Myeloma*

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Fertile kvinner/prevensjon

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

##### Graviditet

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

##### Amming

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

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad ( $\geq 20\%$  av pasientene), var IRR, fatigue, kvalme, diaré, forstoppelse, feber, dyspné, hoste, nøyтроpeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, asteni, perifer nevropati, øvre luftveisinfeksjon, smerter i muskler og skjelett og covid-19. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope.

##### Bivirkningstabell

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

I studie MMY3006 var antall resulterende CD34+ celler numerisk lavere i D-VTd-armen sammenlignet med VTd-armen (median: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ , VTd  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ), og blant de som fullførte mobilisering var det flere pasienter i D-VTd-gruppen som fikk plerixafor sammenlignet med VTd-armen (D-VTd: 21,7 %, VTd: 7,9 %). Graden av engraftment og hematopoietisk rekonstituering var tilsvarende hos de transplanterte forsøkspersonene i D-VTd- og VTd-armene (D-VTd: 99,8 %, VTd: 99,6 %, målt som restituering av nøytrofile granulocytter  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , leukocytter  $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$  og trombocytter  $> 50 \times 10^9/\text{l}$  uten transfusjon).

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

| <b>Tabell 6: Bivirkninger hos myelomatosepasienter behandlet med DARZALEX 16 mg/kg</b> |                                               |                |               |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|---------------|----------|
| Organklassesystem                                                                      | Bivirkning                                    | Frekvens       | Forekomst (%) |          |
|                                                                                        |                                               |                | Alle grader   | Grad 3-4 |
| <b>Infeksjoner og infestasjoner</b>                                                    | Øvre luftveisinfeksjon <sup>a</sup>           | Svært vanlige  | 46            | 4        |
|                                                                                        | Covid-19 <sup>a,d</sup>                       |                | 23            | 6        |
|                                                                                        | Pneumoni <sup>a</sup>                         |                | 19            | 11       |
|                                                                                        | Bronkitt <sup>a</sup>                         |                | 17            | 2        |
|                                                                                        | Urinveisinfeksjon                             | Vanlige        | 8             | 1        |
|                                                                                        | Sepsis <sup>a</sup>                           |                | 4             | 4        |
|                                                                                        | Cytomegalovirus-infeksjon <sup>a</sup>        |                | 1             | < 1*     |
|                                                                                        | Reaktivering av hepatitt B-virus <sup>b</sup> | Mindre vanlige | -             | -        |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                                             | Nøytropeni <sup>a</sup>                       | Svært vanlige  | 44            | 39       |
|                                                                                        | Trombocytopeni <sup>a</sup>                   |                | 31            | 19       |
|                                                                                        | Anemi <sup>a</sup>                            |                | 27            | 12       |
|                                                                                        | Lymfopeni <sup>a</sup>                        |                | 14            | 11       |
|                                                                                        | Leukopeni <sup>a</sup>                        |                | 12            | 6        |
|                                                                                        |                                               |                |               |          |
| <b>Immunsystemet</b>                                                                   | Hypogammaglobulinemi <sup>a</sup>             | Vanlige        | 3             | < 1*     |
|                                                                                        | Anafylaktisk reaksjon <sup>b</sup>            | Sjeldne        | -             | -        |
| <b>Stoffskifte og ernæring</b>                                                         | Redusert appetitt                             | Svært vanlige  | 12            | 1        |
|                                                                                        | Hypokalemi <sup>a</sup>                       |                | 10            | 3        |
|                                                                                        | Hyperglykemi                                  | Vanlige        | 7             | 3        |
|                                                                                        | Hypokalsemi                                   |                | 6             | 1        |
|                                                                                        | Dehydrering                                   |                | 3             | 1*       |
|                                                                                        |                                               |                |               |          |
| <b>Psysiske tilstander</b>                                                             | Insomni                                       | Svært vanlige  | 16            | 1*       |
| <b>Nervesystemet</b>                                                                   | Perifer nevropati <sup>a</sup>                | Svært vanlige  | 35            | 4        |
|                                                                                        | Hodepine                                      |                | 12            | < 1*     |
|                                                                                        | Parestesi                                     |                | 11            | < 1      |
|                                                                                        | Svimmelhet                                    |                | 10            | < 1*     |
|                                                                                        | Synkope                                       |                | 2             | 2*       |
|                                                                                        |                                               | Vanlige        |               |          |
| <b>Hjerte</b>                                                                          | Atrieflimmer                                  | Vanlige        | 4             | 1        |
| <b>Vaskulære tilstander</b>                                                            | Hypertensjon <sup>a</sup>                     | Svært vanlige  | 10            | 5        |
|                                                                                        | Hypotensjon <sup>a</sup>                      | Vanlige        | 7             | 1*       |
| <b>Luftveier, thorax og mediastinum</b>                                                | Hoste <sup>a</sup>                            | Svært vanlige  | 25            | < 1*     |
|                                                                                        | Dyspné <sup>a</sup>                           |                | 21            | 3        |
|                                                                                        | Lungeødem <sup>a</sup>                        | Vanlige        | 1             | < 1      |
| <b>Mage-tarmkanalen</b>                                                                | Forstoppelse                                  | Svært vanlige  | 33            | 1        |
|                                                                                        | Diaré                                         |                | 32            | 4        |
|                                                                                        | Kvalme                                        |                | 26            | 2*       |
|                                                                                        | Oppkast                                       |                | 16            | 1*       |
|                                                                                        | Abdominal smerter <sup>a</sup>                |                | 16            | 1        |
|                                                                                        | Pankreatitt <sup>a</sup>                      |                | 1             | 1        |
|                                                                                        |                                               | Vanlige        |               |          |
| <b>Hud og subkutant vev</b>                                                            | Utslett                                       | Svært vanlige  | 13            | 1*       |
|                                                                                        | Pruritus                                      | Vanlige        | 7             | < 1*     |
| <b>Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev</b>                                       | Smerter i muskler og skjelett <sup>a,c</sup>  | Svært vanlige  | 37            | 4        |
|                                                                                        | Artralgi                                      |                | 14            | 1        |
|                                                                                        | Muskelkramper                                 |                | 14            | < 1*     |
|                                                                                        |                                               |                |               |          |
|                                                                                        | Perifert ødem <sup>a</sup>                    | Svært vanlige  | 27            | 1        |
|                                                                                        | Fatigue                                       |                | 26            | 4        |

|                                                                   |                                         |               |    |      |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------|----|------|
| <b>Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Feber                                   |               | 23 | 2    |
|                                                                   | Asteni                                  |               | 21 | 2    |
|                                                                   | Frysninger                              | Vanlige       | 9  | < 1* |
| <b>Undersøkelser</b>                                              | Redusert vekt                           | Vanlige       | 9  | 1*   |
| <b>Skader, forgiftninger og behandlingskomplikasjoner</b>         | Infusjonsrelatert reaksjon <sup>c</sup> | Svært vanlige | 40 | 4    |

\* Ingen grad 4.

<sup>a</sup> Indikerer gruppering av betegnelser.

<sup>b</sup> Bivirkning etter markedsføring.

<sup>c</sup> Infusjonsrelatert reaksjon omfatter betegnelser utprøvere har vurdert som relaterte til infusjon, se nedenfor.

<sup>d</sup> Insidens er basert på en undergruppe av pasienter som fikk minst én dose studiebehandling fra og med 1. februar 2020 (starten av covid-19-pandemien) i studiene MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013, og alle pasienter behandlet med daratumumab i studiene MMY3014, MMY3019 og SMM3001 (N = 1 177).

<sup>e</sup> Smerter i muskler og skjelett omfatter rygg smerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, stivhet i muskler og skjelett, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystsmarter og smerter i ekstremiteter.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)

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

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

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

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

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

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

### Infeksjoner

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Hemolyse*

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

### Andre spesielle populasjoner

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

### *Eldre pasienter*

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

### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FC01.

#### Virkningsmekanisme

Daratumumab er et IgG1 $\kappa$  humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes i høyt nivå på overflaten av myelomatosetumorer, samt andre celletyper og vev i ulike nivåer. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

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

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

#### Immunogenisitet

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

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Nydiagnostisert myelomatose*

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

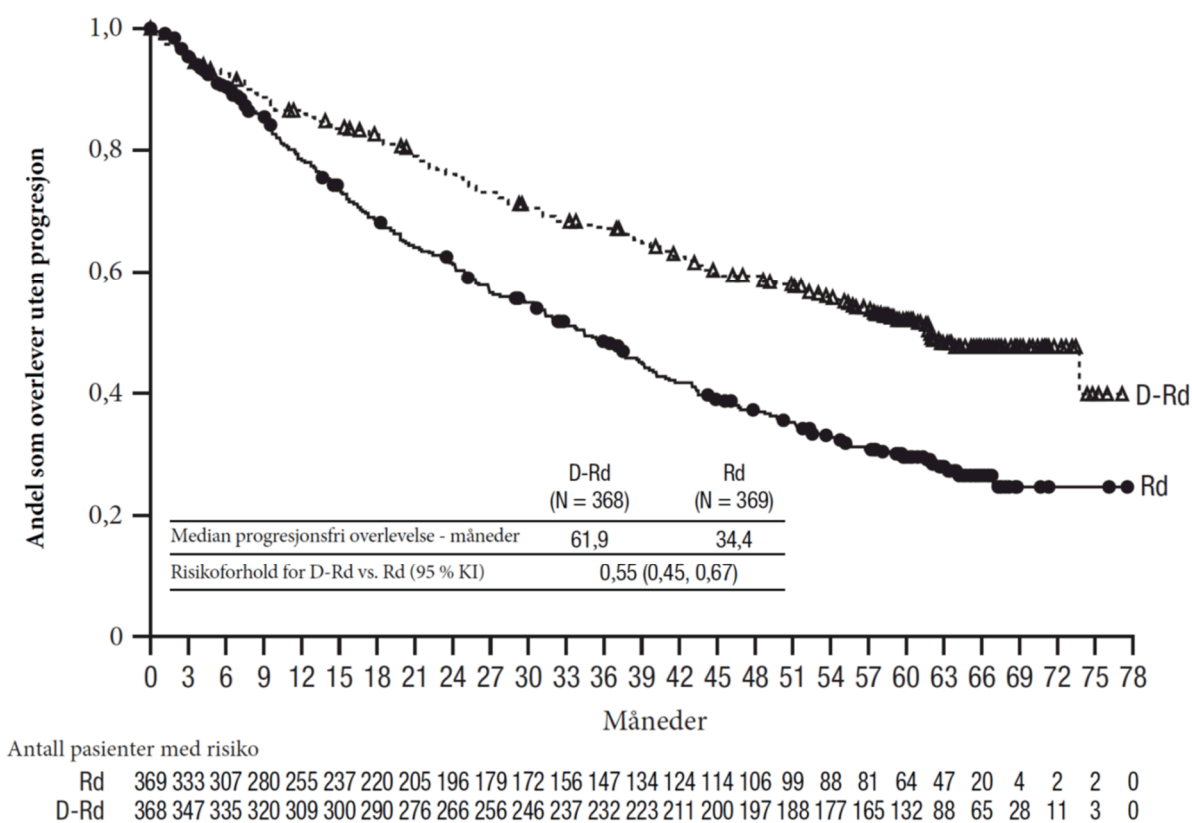
Studie MMY3008, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Lenalidomid (25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

Dosejusteringer for lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon. Behandlingen fortsatte i begge grupper frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

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

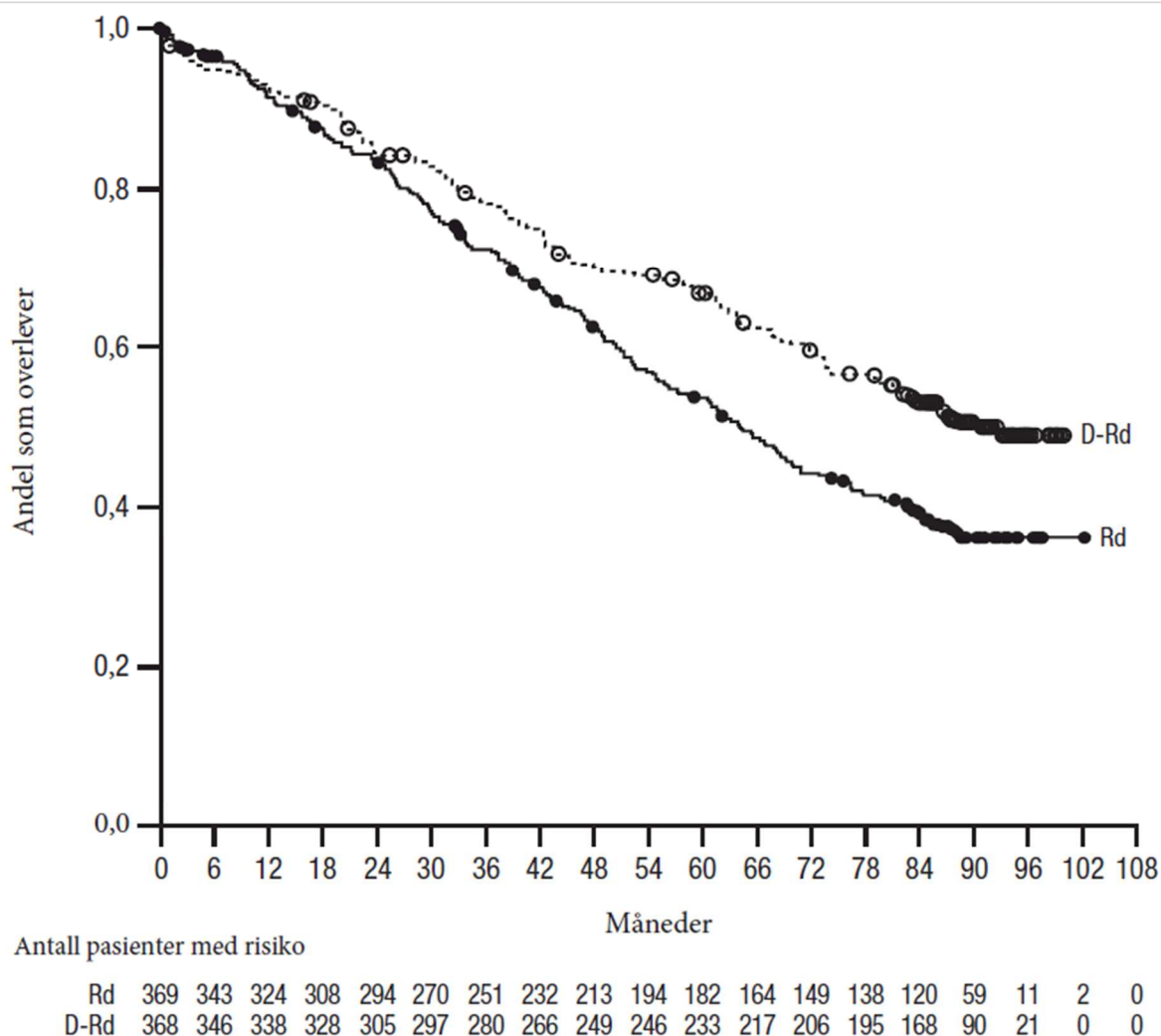
Ved en median oppfølging på 28 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3008 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (risikoforhold [HR] = 0,56; 95 % KI: 0,43, 0,73;  $p < 0,0001$ ), som representerer 44 % reduksjon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

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



Ved en median oppfølging på 56 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % KI: 0,53, 0,86;  $p = 0,0013$ ). Resultater fra en oppdatert OS-analyse etter en median oppfølging på 89 måneder, fortsatte å vise en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS var 90,3 måneder i DRd-armen og var 64,1 måneder i Rd-armen (HR = 0,67; 95 % KI: 0,55, 0,82).

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



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

| <b>Tabell 7: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008<sup>a</sup></b> |                      |                     |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                              | <b>DRd (n = 368)</b> | <b>Rd (n = 369)</b> |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) <sup>a</sup>                            | 342 (92,9 %)         | 300 (81,3 %)        |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                         | < 0,0001             |                     |
| Stringent komplett respons (sCR)                                             | 112 (30,4 %)         | 46 (12,5 %)         |
| Komplett respons (CR)                                                        | 63 (17,1 %)          | 46 (12,5 %)         |
| Svært god partiell respons (VGPR)                                            | 117 (31,8 %)         | 104 (28,2 %)        |
| Partiell respons (PR)                                                        | 50 (13,6 %)          | 104 (28,2 %)        |
| CR eller bedre (sCR + CR)                                                    | 175 (47,6 %)         | 92 (24,9 %)         |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                         | < 0,0001             |                     |
| VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)                                           | 292 (79,3 %)         | 196 (53,1 %)        |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                         | < 0,0001             |                     |
| MRD negativrate <sup>a,c</sup> n (%)                                         | 89 (24,2 %)          | 27 (7,3 %)          |
| 95 % KI (%)                                                                  | (19,9 %, 28,9 %)     |                     |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>d</sup>                                         | 4,04 (2,55, 6,39)    |                     |
| p-verdi <sup>e</sup>                                                         | < 0,0001             |                     |

---

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

- <sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.
- <sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.
- <sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .
- <sup>d</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for ikke-stratifiserte tabeller. Et oddsforhold  $> 1$  indikerer en fordel for DRd.
- <sup>e</sup> p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1,05 måneder (variasjon: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (variasjon: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Median responsvarighet var ikke nådd i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % KI: 30,8, kan ikke anslås) i Rd-gruppen.

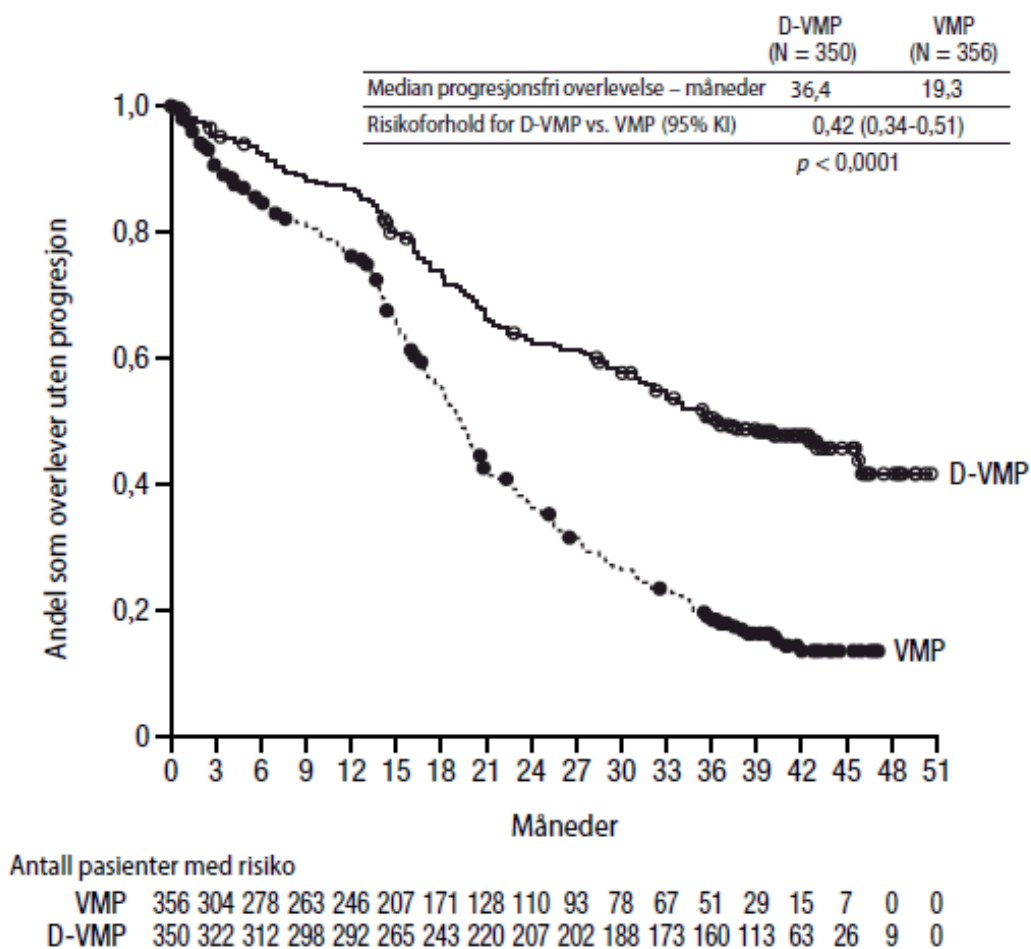
*Kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt*

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

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

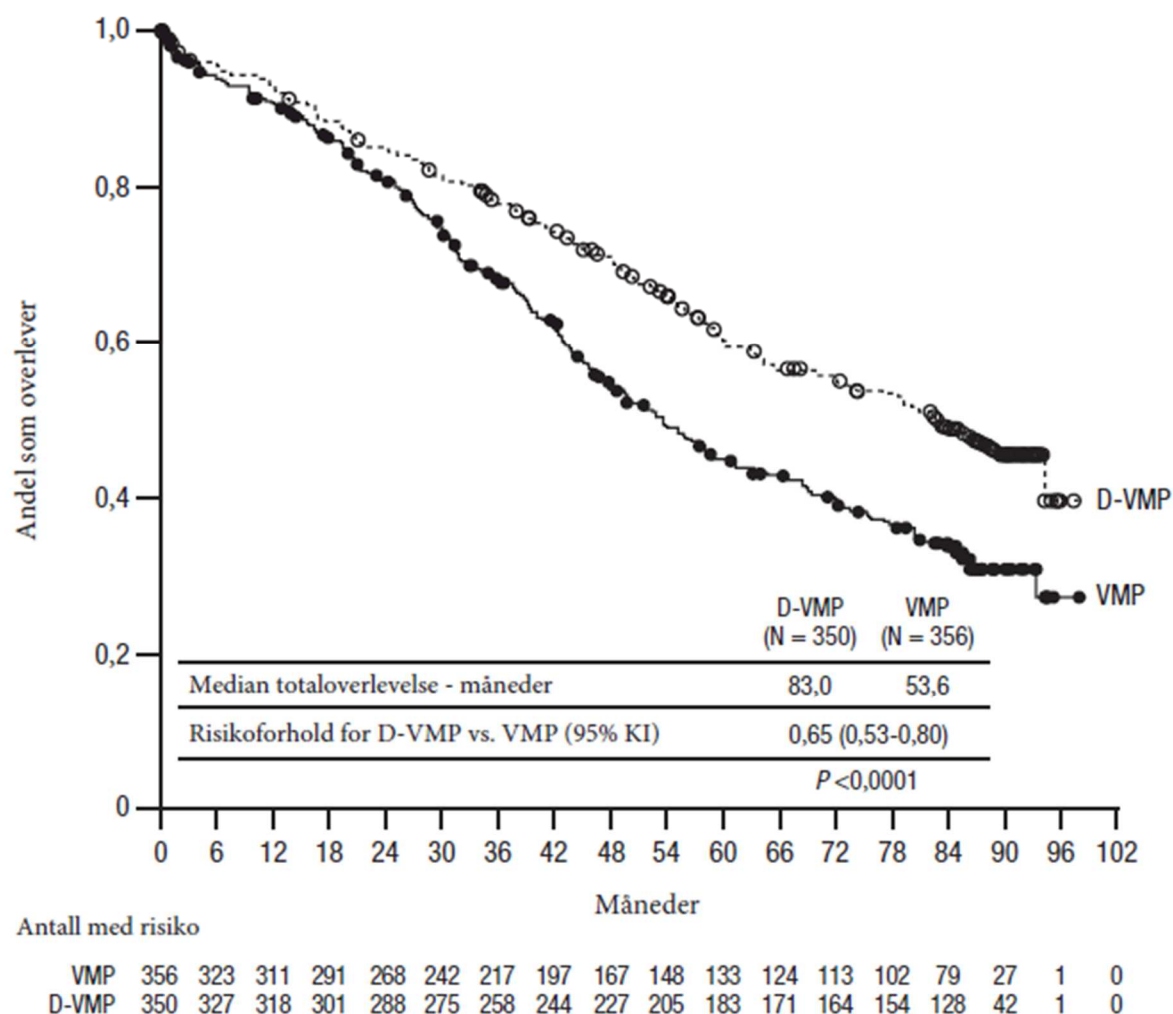
Ved en median oppfølging på 16,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3007 en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65;  $p < 0,0001$ ). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse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

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



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

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



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

| Tabell 8: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 <sup>a</sup> |                   |                |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
|                                                                        | D-VMP (n = 350)   | VMP (n = 356)  |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]                                 | 318 (90,9)        | 263 (73,9)     |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                   | < 0,0001          |                |
| Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]                               | 63 (18,0)         | 25 (7,0)       |
| Komplett respons (CR) [n (%)]                                          | 86 (24,6)         | 62 (17,4)      |
| Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]                              | 100 (28,6)        | 90 (25,3)      |
| Partiell respons (PR) [n (%)]                                          | 69 (19,7)         | 86 (24,2)      |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>c</sup> (%)                             | 22,3 (18,0, 27,0) | 6,2 (3,9, 9,2) |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>d</sup>                                   | 4,36 (2,64, 7,21) |                |
| p-verdi <sup>e</sup>                                                   | < 0,0001          |                |

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

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .

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

<sup>e</sup> p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 0,79 måneder (variasjon: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (variasjon: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Median responsvarighet ble ikke nådd i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (variasjon: 18,4, kan ikke anslås) i VMP-gruppen.

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

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

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

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

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

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

| <b>Tabell 9: Effekteresultater fra studie MMY3006<sup>a</sup></b> |                        |                      |                            |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|----------------------------|
|                                                                   | <b>D-VTd (n = 543)</b> | <b>VTd (n = 542)</b> | <b>p-verdi<sup>b</sup></b> |
| Responsvurdering ved dag 100 etter transplantasjon                |                        |                      |                            |
| Stringent komplett respons (sCR)                                  | 157 (28,9 %)           | 110 (20,3 %)         | 0,0010                     |
| CR eller bedre (sCR+CR)                                           | 211 (38,9 %)           | 141 (26,0 %)         | < 0,0001                   |
| Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)              | 453 (83,4 %)           | 423 (78,0 %)         |                            |

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

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

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

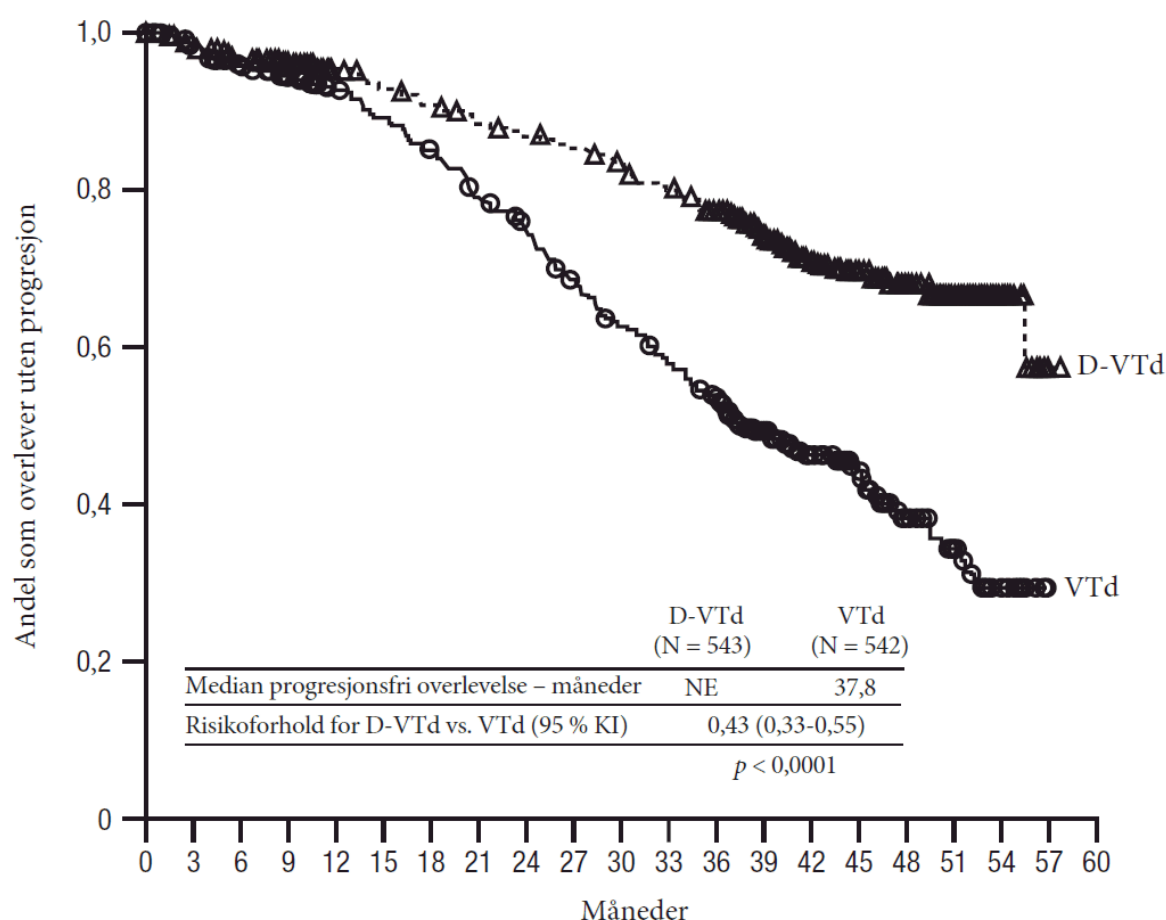
<sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> Uavhengig av respons basert på IMWG.

<sup>e</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

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

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



Antall pasienter med risiko

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

### Residiverende/refraktær myelomatose

#### Monoterapi:

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

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

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

| <b>Tabell 10: IRC-vurderte effektresultater for studie MMY2002</b> |                                      |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Effektendepunkt</b>                                             | <b>DARZALEX 16 mg/kg<br/>N = 106</b> |
| Total responsrate <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]       | 31 (29,2)                            |
| 95 % KI (%)                                                        | (20,8, 38,9)                         |
| Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]                           | 3 (2,8)                              |
| Komplett respons (CR) [n]                                          | 0                                    |
| Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]                          | 10 (9,4)                             |
| Partiell respons (PR) [n (%)]                                      | 18 (17,0)                            |
| Klinisk effektrate (ORR+MR) [n (%)]                                | 36 (34,0)                            |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                          | 7,4 (5,5, NE)                        |
| Median tid til respons [måneder (variasjon:)]                      | 1 (0,9, 5,6)                         |

<sup>1</sup> Primært effektendepunkt (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).

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

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

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

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

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

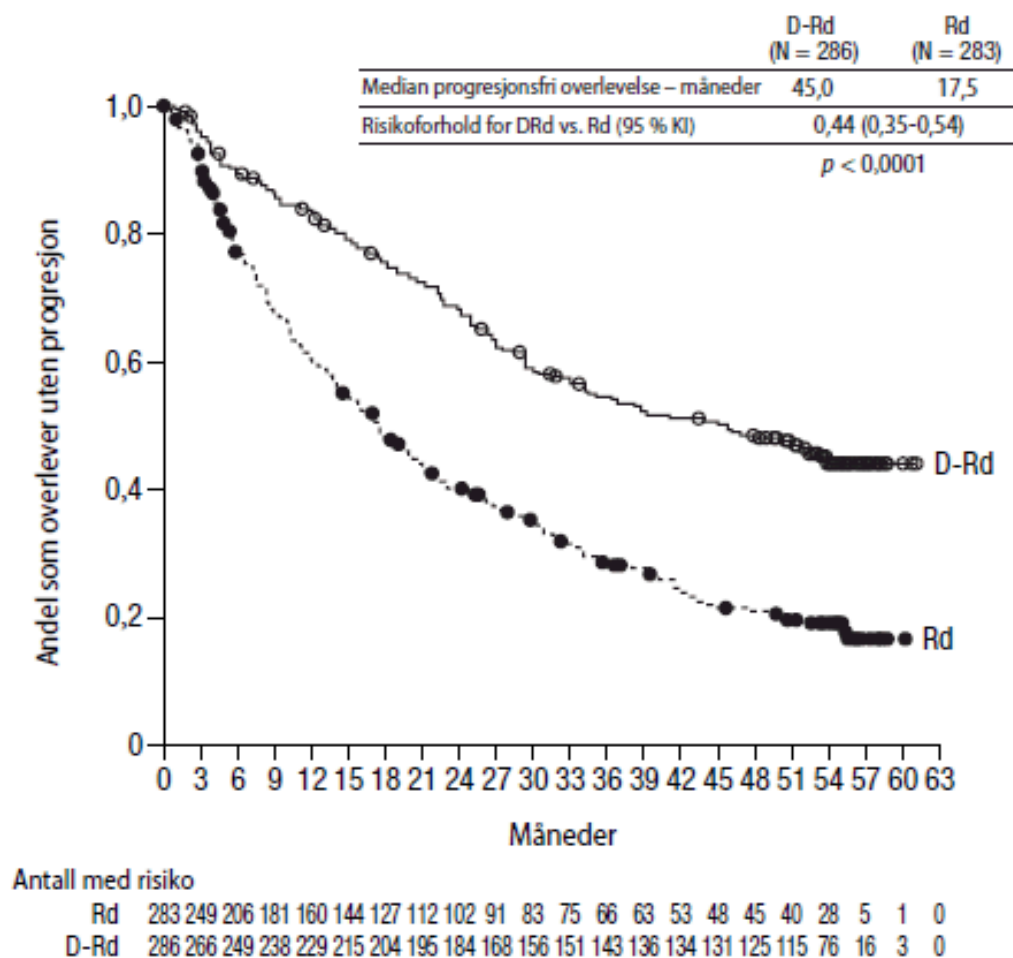
### *Kombinasjonsbehandling med lenalidomid*

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

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

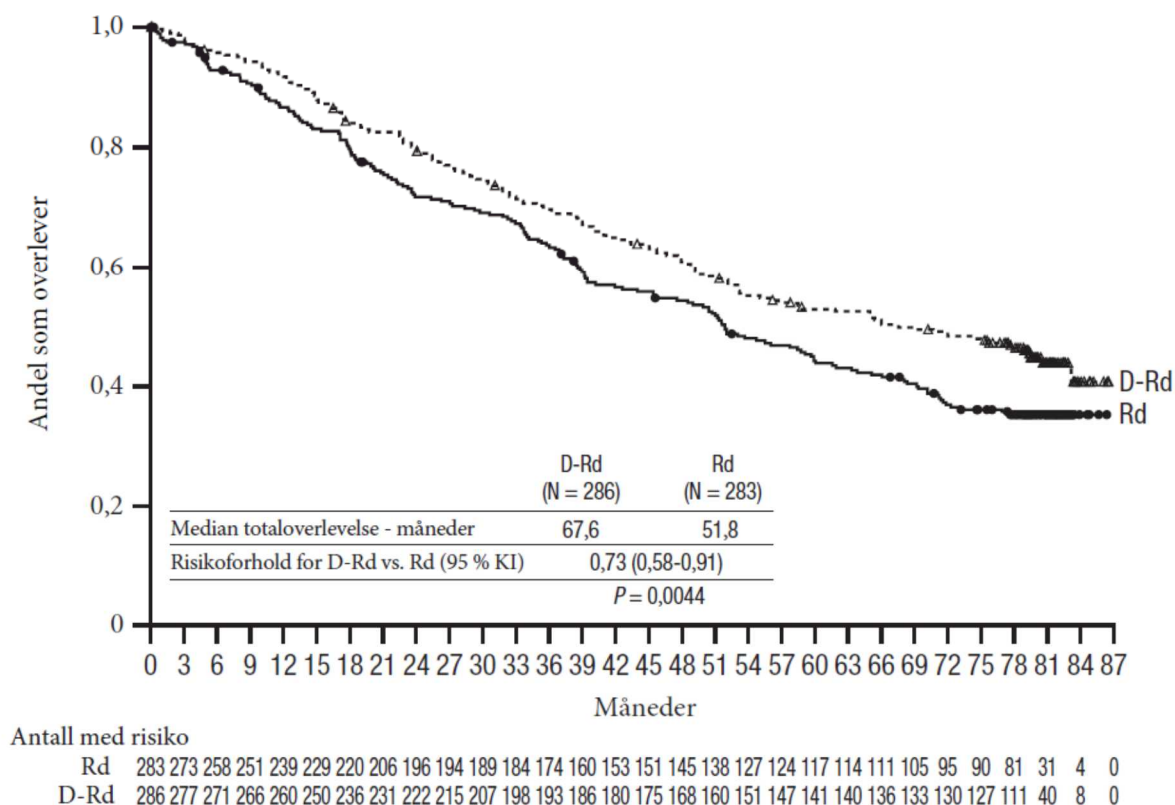
Ved en median oppfølging på 13,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3003 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52;  $p < 0,0001$ ). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse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

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



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

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



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

| Tabell 11: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 |                    |                 |
|------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Antall pasienter med evaluerbar respons                    | DRd (n = 281)      | Rd (n = 276)    |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)                       | 261 (92,9)         | 211 (76,4)      |
| p-verdi <sup>a</sup>                                       | < 0,0001           |                 |
| Stringent komplett respons (sCR)                           | 51 (18,1)          | 20 (7,2)        |
| Komplett respons (CR)                                      | 70 (24,9)          | 33 (12,0)       |
| Svært god partiell respons (VGPR)                          | 92 (32,7)          | 69 (25,0)       |
| Partiell respons (PR)                                      | 48 (17,1)          | 89 (32,2)       |
| Median tid til respons [måneder (95 % KI)]                 | 1,0 (1,0, 1,1)     | 1,3 (1,1, 1,9)  |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                  | NE (NE, NE)        | 17,4 (17,4, NE) |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup> (%)                 | 21,0 (16,4, 26,2)  | 2,8 (1,2, 5,5)  |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>                       | 9,31 (4,31, 20,09) |                 |
| p-verdi <sup>d</sup>                                       | < 0,0001           |                 |

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

<sup>a</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

#### Kombinasjonsbehandling med bortezomib

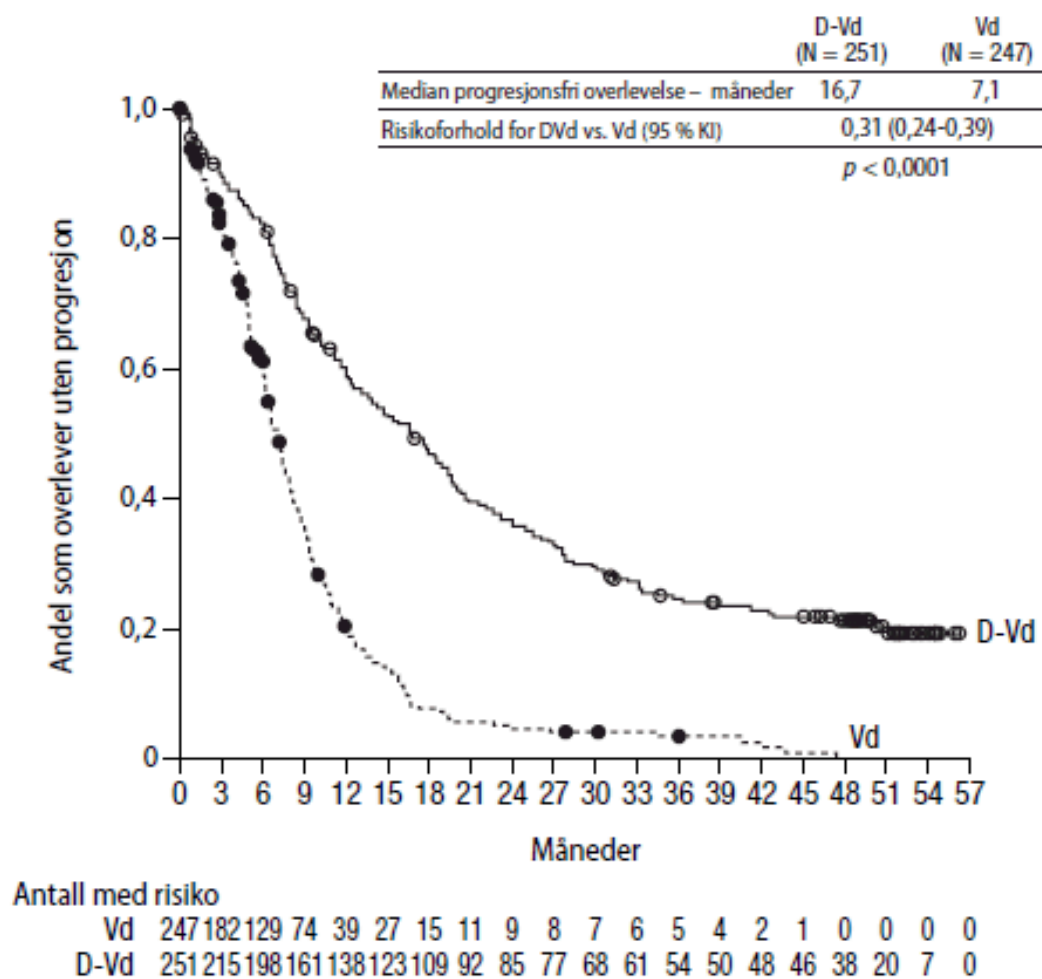
Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt

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

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

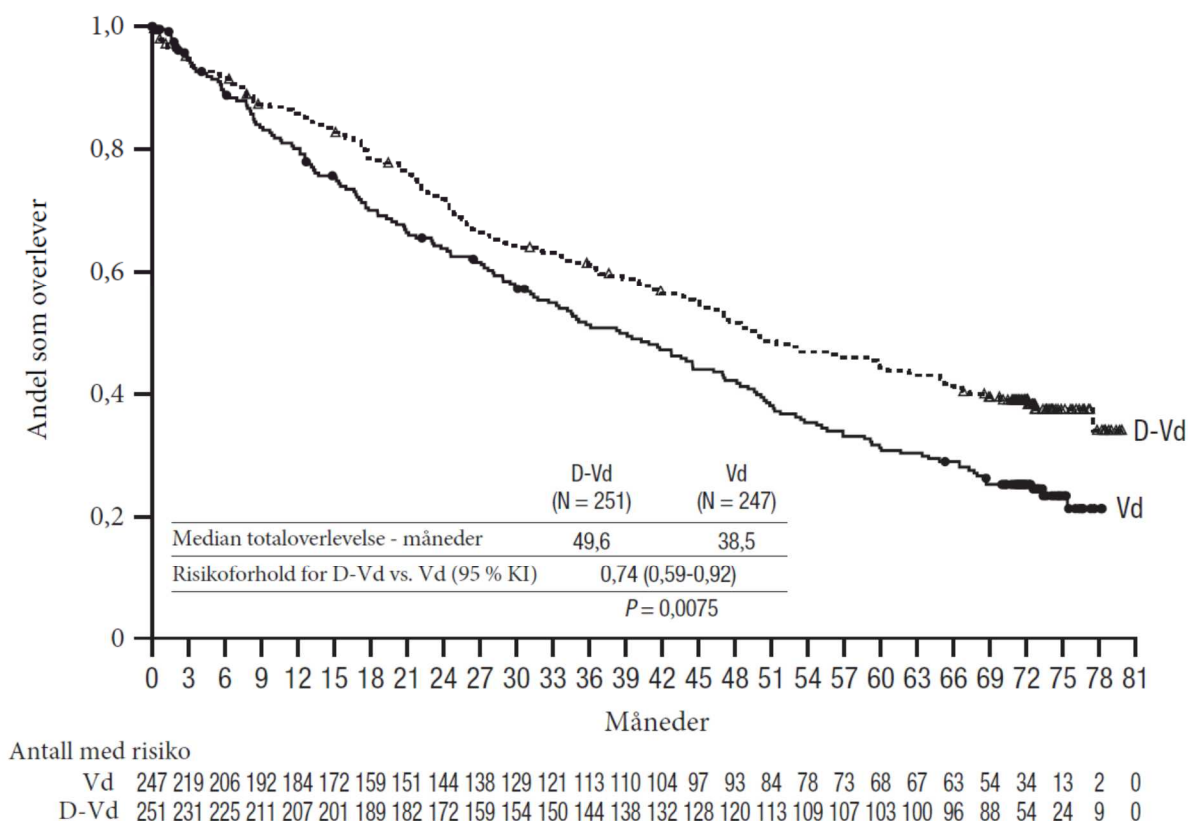
Ved en median oppfølging på 7,4 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3004 en bedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse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

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



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

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



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

| Tabell 12: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 |                       |                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Antall pasienter med evaluerbar respons                    | DVd (n = 240)         | Vd (n = 234)        |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)                       | 199 (82,9)            | 148 (63,2)          |
| p-verdi <sup>a</sup>                                       | < 0,0001              |                     |
| Stringent komplett respons (sCR)                           | 11 (4,6)              | 5 (2,1)             |
| Komplett respons (CR)                                      | 35 (14,6)             | 16 (6,8)            |
| Svært god partiell respons (VGPR)                          | 96 (40,0)             | 47 (20,1)           |
| Partiell respons (PR)                                      | 57 (23,8)             | 80 (34,2)           |
| Median tid til respons [måneder (variasjon:)]              | 0,9 (0,8, 1,4)        | 1,6 (1,5, 2,1)      |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                  | NE (11,5, NE)         | 7,9 (6,7, 11,3)     |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup>                     | 8,8 % (5,6 %, 13,0 %) | 1,2% (0,3 %, 3,5 %) |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>                       | 9,04 (2,53, 32,21)    |                     |
| p-verdi <sup>d</sup>                                       | 0,0001                |                     |

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

<sup>a</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

## Hjertets elektrofysiologi

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

## Pediatrisk populasjon

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Spesielle populasjoner

#### *Alder og kjønn*

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

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

#### *Rase*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

#### Karsinogenitet og mutagenitet

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

## Reproduksjonstoksikologi

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

## Fertilitet

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

L-histidin  
L-histidinhydrokloridmonohydrat  
L-metionin  
Polysorbat 20 (E432)  
Sorbitol (E420)  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

3 år.

#### Etter fortynning

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

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

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

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

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

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2016

Dato for siste fornyelse: 6. januar 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

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

### Hjelpestoff med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til opaliserende, fargeløs til gul, med en pH på 5,6 og osmolalitet på 343 til 395 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Myelomatose

DARZALEX er indisert:

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

## Ulmende myelomatose

DARZALEX som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose (se pkt. 5.1).

## Lettkjede (AL) amyloidose

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

De første 4 dosene av DARZALEX skal administreres av helsepersonell, og første dose skal administreres i et miljø med tilgjengelige ressurser for resuscitering.

DARZALEX er beregnet til bruk under veiledning av helsepersonell. Etter å ha fått riktig opplæring i klargjøring av legemiddelet og subkutan injeksjonsteknikk, kan pasienten eller pasientens omsorgsperson administrere de påfølgende dosene med DARZALEX etter de første 4 dosene, hvis helsepersonell vurderer det som passende, og med medisinsk oppfølging etter behov. Pasienter skal instrueres til å kontakte helsepersonell dersom det er symptomer fra subkutan injeksjon eller sykdom.

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

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

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

## Dosering

### *Myelomatose*

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

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

| <b>Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (Rd), pomalidomid og deksametason (Pd) (doseringsregime med 4-ukers syklus) og ved monoterapi</b> |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                                                                              | <b>Plan</b>                     |
| Uke 1 til 8                                                                                                                                                                             | hver uke (totalt 8 doser)       |
| Uke 9 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                                                                               | hver andre uke (totalt 8 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                                                                                    | hver fjerde uke                 |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

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

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

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

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

| <b>Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison ([VMP], doseringsregime med 6-ukers syklus)</b> |                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                                  | <b>Plan</b>                       |
| Uke 1 til 6                                                                                                                                 | hver uke (totalt 6 doser)         |
| Uke 7 til 54 <sup>a</sup>                                                                                                                   | hver tredje uke (totalt 16 doser) |
| Fra og med uke 55 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                                        | hver fjerde uke                   |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 55.

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

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

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

| <b>Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason ([VTd], doseringsregime med 4-ukers syklus)</b> |                           |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| <b>Behandlingsfase</b>                                                                                                                          | <b>Uke</b>                | <b>Plan</b>                     |
| Induksjon                                                                                                                                       | Uke 1 til 8               | hver uke (totalt 8 doser)       |
|                                                                                                                                                 | Uke 9 til 16 <sup>a</sup> | hver andre uke (totalt 4 doser) |
| Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT                                                                                                         |                           |                                 |
| Konsolidering                                                                                                                                   | Uke 1 til 8 <sup>b</sup>  | hver andre uke (totalt 4 doser) |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 1 etter gjenopptakelse av behandling etter ASCT.

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

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

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

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

| <b>Tabell 4: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason ([VRd], doseringsregime med 4-ukers syklus)</b> |             |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------|
| <b>Behandlingsfase</b>                                                                                                                            | <b>Uke</b>  | <b>Plan</b>               |
| Induksjon                                                                                                                                         | Uke 1 til 8 | hver uke (totalt 8 doser) |

|                                         |                                                      |                                 |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                         | Uke 9 til 16 <sup>a</sup>                            | hver andre uke (totalt 4 doser) |
| Avbrudd for høydose kjemoterapi og ASCT |                                                      |                                 |
| Konsolidering                           | Uke 17 til 24 <sup>b</sup>                           | hver andre uke (totalt 4 doser) |
| Vedlikehold                             | Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>c</sup> | hver fjerde uke                 |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Uke 17 tilsvarer gjenopptakelse av behandling etter restituering fra ASCT.

<sup>c</sup> DARZALEX kan seponeres hos pasienter som har oppnådd MRD negativitet som vedvarer i 12 måneder og som har fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder.

Deksametason skal gis i en dose på 40 mg på dag 1-4 og dag 9-12 i hver 28-dagers syklus under induksjon og konsolidering (syklus 1-6).

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

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (3-ukers syklusregime) til behandling av nydiagnostiserte pasienter hvor ASCT ikke er aktuelt

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

| <b>Tabell 5: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), doseringsregime med 3-ukers syklus)</b> |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Uke                                                                                                                                              | Plan                             |
| Uke 1 til 6                                                                                                                                      | hver uke (totalt 6 doser)        |
| Uke 7 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                                        | hver tredje uke (totalt 6 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                                             | hver fjerde uke                  |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 7.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

Deksametason skal gis i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver 21-dagers syklus i syklus 1-8. For pasienter som er > 75 år eller undervektige (BMI < 18,5), kan deksametason gis i en dose på 20 mg på dag 1, 4, 8 og 11.

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

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

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 6.

| <b>Tabell 6: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib og deksametason (Vd) (doseringsregime med 3-ukers syklus)</b> |                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Uke                                                                                                                                | Plan                             |
| Uke 1 til 9                                                                                                                        | hver uke (totalt 9 doser)        |
| Uke 10 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                         | hver tredje uke (totalt 5 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>b</sup>                                                                               | hver fjerde uke                  |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 3. uke gis i uke 10.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

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

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

#### *Ulmende myelomatose*

##### Doseringsplan for monoterapi (doseringsregime med 4-ukers syklus)

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 7.

| <b>Tabell 7: Doseringsplan for DARZALEX som monoterapi ved ulmende myelomatose (doseringsregime med 4-ukers syklus)<sup>a</sup></b> |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                          | <b>Plan</b>                     |
| Uke 1 til 8                                                                                                                         | hver uke (totalt 8 doser)       |
| Uke 9 til 24 <sup>a</sup>                                                                                                           | hver andre uke (totalt 8 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon eller maks. 3 år <sup>b</sup>                                                               | hver fjerde uke                 |

<sup>a</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

#### *AL amyloidose*

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

Den anbefalte dosen er 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon gitt over ca. 3-5 minutter i henhold til følgende doseringsplan i tabell 8.

| <b>Tabell 8: Doseringsplan for DARZALEX ved AL amyloidose i kombinasjon med bortezomib, syklofosfamid og deksametason (IVCd); doseringsregime med 4-ukers syklus)<sup>a</sup></b> |                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Uke</b>                                                                                                                                                                        | <b>Plan</b>                     |
| Uke 1 til 8                                                                                                                                                                       | hver uke (totalt 8 doser)       |
| Uke 9 til 24 <sup>b</sup>                                                                                                                                                         | hver andre uke (totalt 8 doser) |
| Fra og med uke 25 til sykdomsprogresjon <sup>c</sup>                                                                                                                              | hver fjerde uke                 |

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

<sup>b</sup> Første dose ved dosering hver 2. uke gis i uke 9.

<sup>c</sup> Første dose ved dosering hver 4. uke gis i uke 25.

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

#### *Glemt dose*

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

#### *Dosemodifisering*

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

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

## Anbefalte samtidige legemidler

### *Pre-injeksjonsbehandling*

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

- Kortikosteroid (med lang eller middels virketid)
  - Monoterapi:  
Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig. Etter andre injeksjon kan dosen av kortikosteroid reduseres til metylprednisolon 60 mg.
  - Kombinasjonsbehandling:  
Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver administrering av DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon. Når deksametason er det kortikosteroidspesifikke bakgrunnsregimet, vil deksametasondosen i stedet fungere som pre-injeksjonsbehandling på dager med DARZALEX-administrering (se pkt. 5.1).  
Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med DARZALEX-administrering når pasienter har fått deksametason (eller likeverdig) som en pre-injeksjonsbehandling.
- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1 000 mg).
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller likeverdig).
- Leukotrienantagonist (oral montelukast 10 mg eller likeverdig) anbefales i syklus 1 på dag 1 til pasienter med ulmende myelomatose.

### *Post-injeksjonsbehandling*

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

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

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

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

### *Profylakse mot herpes zoster-virusreakivering*

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

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt leverfunksjon er blitt utført.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Eldre*

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av DARZALEX hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Kroppsvekt (> 120 kg)*

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

#### Administrasjonsmåte

DARZALEX subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering, og skal kun gis ved subkutan injeksjon, med angitt dosering. Bruk riktig teknikk når DARZALEX trekkes opp fra hetteglasset. Unngå bruk av overføringsnåler med stor diameter eller butt spiss, eller mange punkteringer av proppen, for å redusere forekomsten av at biter av proppen kommer ned i hetteglasset. For spesielle forholdsregler før administrering, se pkt. 6.6.

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

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

Injeksjonsstedet skal varieres ved påfølgende injeksjoner.

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

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

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

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

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon kan forårsake kraftige og/eller alvorlige IRR, inkludert anafylaktiske reaksjoner. I kliniske studier fikk ca. 8,5 % (134/1 573) av pasientene en IRR. De fleste

IRR oppsto ved første infusjon og var av grad 1-2. IRR som oppsto ved påfølgende injeksjoner ble sett hos 1 % av pasientene (se pkt. 4.8).

Median tid til IRR oppsto etter DARZALEX-injeksjon var 3,3 timer (variasjon 0,08-83 timer). De fleste IRR oppsto på behandlingsdagen. Forsinkede IRR har forekommet hos 1 % av pasientene.

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

Pasienter skal premedisineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider samt overvåkes og informeres med hensyn til IRR, spesielt under og etter første og andre injeksjon. Hos pasienter med ulmende myelomatose bør premedisering med leukotrienantagonister i syklus 1 på dag 1 vurderes. Hvis en anafylaktisk reaksjon eller livstruende (grad 4) reaksjon oppstår, skal akuttbehandling iverksettes umiddelbart. DARZALEX-behandling skal seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

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

#### Nøytropeni/trombocytopeni

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

#### Infeksjoner

DARZALEX kan forårsake alvorlige, livstruende eller fatale infeksjoner (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på infeksjon før og under behandling med DARZALEX og behandles på riktig måte. Profylaktiske antimikrobielle midler i henhold til behandlingsretningslinjer skal vurderes før, under og etter behandling (se pkt. 4.2).

#### Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

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

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

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

#### Interferens med bestemmelse av komplett respons

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

#### Reaktivering av hepatitt B-virus (HBV)

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

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

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

#### Kroppsvekt (> 120 kg)

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

#### Hjelpestoffer

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

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

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

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

#### Interferens med indirekte antiglobulintest (indirekte Coombs test)

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

#### Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner/prevensjon

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

#### Graviditet

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

#### Amming

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad ( $\geq 20$  % av pasientene) med daratumumab (intravenøs eller subkutan formulering) gitt som monoterapi eller kombinasjonsbehandling var IRR, fatigue,

kvalme, diaré, forstoppelse, feber, hoste, nøytropeni, trombocytopeni, anemi, perifert ødem, perifer nevropati, øvre luftveisinfeksjon, smerter i muskler og skjelett og covid-19. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjon, sepsis, lungeødem, feber, dehydrering, diaré, atrieflimmer og synkope.

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

### Bivirkningstabell

Tabell 9 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk DARZALEX subkutan formulering eller intravenøs daratumumabformulering.

Data reflekterer eksponering for DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) hos 1 187 pasienter med myelomatose. Data inkluderer 260 pasienter fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3012), som fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi, 149 pasienter fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3013), som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med pomalidomid og deksametason (D-Pd), 351 pasienter fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3014), som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd) og 197 nydiagnostiserte myelomatosepasienter hvor transplantasjon ikke var planlagt som innledende behandling eller hvor transplantasjon ikke var aktuelt fra en fase III-studie med aktiv kontroll (MMY3019), som fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd). Data reflekterer også tre åpne kliniske studier hvor pasientene fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi (n = 31, MMY1004 og MMY1008) og MMY2040 hvor pasientene fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP, n = 67), lenalidomid og deksametason (D-Rd, n = 65) eller bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd, n = 67). Data reflekterer eksponering hos 193 pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose fra en randomisert fase III-studie (SMM3001) hvor pasientene fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi. I tillegg reflekterer data eksponering hos 193 pasienter med nydiagnostisert AL amyloidose fra en fase III-studie med aktiv kontroll (AMY3001) hvor pasientene fikk DARZALEX subkutan formulering i kombinasjon med bortezomib, syklofosamid og deksametason (D-VCd).

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

Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ).

| <b>Tabell 9: Bivirkninger hos pasienter med myelomatose, inkludert ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose, og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab</b> |                                     |               |               |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------|----------|
| Organklassesystem                                                                                                                                                                                                     | Bivirkning                          | Frekvens      | Forekomst (%) |          |
|                                                                                                                                                                                                                       |                                     |               | Alle grader   | Grad 3-4 |
| Infeksjoner og infestasjoner                                                                                                                                                                                          | Øvre luftveisinfeksjon <sup>a</sup> | Svært vanlige | 46            | 3        |
|                                                                                                                                                                                                                       | Covid-19 <sup>a,g</sup>             |               | 23            | 6        |
|                                                                                                                                                                                                                       | Pneumoni <sup>a</sup>               |               | 19            | 11       |
|                                                                                                                                                                                                                       | Bronkitt <sup>a</sup>               |               | 14            | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                       | Urinveisinfeksjon                   | Vanlige       | 7             | 1        |
|                                                                                                                                                                                                                       | Sepsis <sup>a</sup>                 |               | 4             | 4        |

|                                                                   |                                               |                |     |                  |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|-----|------------------|
|                                                                   | Cytomegalovirus-infeksjon <sup>a</sup>        | Mindre vanlige | < 1 | < 1 <sup>#</sup> |
|                                                                   | Reaktivering av hepatitt B-virus <sup>a</sup> |                | < 1 | < 1              |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                        | Nøytropeni <sup>a</sup>                       | Svært vanlige  | 42  | 36               |
|                                                                   | Trombocytopeni <sup>a</sup>                   |                | 30  | 18               |
|                                                                   | Anemi <sup>a</sup>                            |                | 26  | 11               |
|                                                                   | Lymfopeni <sup>a</sup>                        |                | 12  | 10               |
|                                                                   | Leukopeni <sup>a</sup>                        |                | 11  | 6                |
| <b>Immunsystemet</b>                                              | Hypogammaglobulinemi <sup>a</sup>             | Vanlige        | 3   | < 1 <sup>#</sup> |
|                                                                   | Anafylaktisk reaksjon <sup>b</sup>            | Sjeldne        | -   | -                |
| <b>Stoffskifte og ernæring</b>                                    | Hypokalemi <sup>a</sup>                       | Svært vanlige  | 10  | 3                |
|                                                                   | Redusert appetitt                             | vanlige        | 10  | < 1              |
|                                                                   | Hyperglykemi                                  | Vanlige        | 6   | 3                |
|                                                                   | Hypokalsemi                                   |                | 6   | 1                |
|                                                                   | Dehydrering                                   |                | 2   | 1 <sup>#</sup>   |
| <b>Psyriske tilstander</b>                                        | Insomni                                       | Svært vanlige  | 17  | 1 <sup>#</sup>   |
| <b>Nervesystemet</b>                                              | Perifer nevropati                             | Svært vanlige  | 31  | 4                |
|                                                                   | Hodepine                                      | vanlige        | 11  | < 1 <sup>#</sup> |
|                                                                   | Svimmelhet                                    | Vanlige        | 9   | < 1 <sup>#</sup> |
|                                                                   | Parestesi                                     |                | 9   | < 1              |
|                                                                   | Synkope                                       |                | 3   | 2 <sup>#</sup>   |
| <b>Hjerte</b>                                                     | Atrieflimmer                                  | Vanlige        | 4   | 1                |
| <b>Vaskulære tilstander</b>                                       | Hypertensjon <sup>a</sup>                     | Vanlige        | 9   | 4                |
|                                                                   | Hypotensjon <sup>a</sup>                      |                | 7   | 1                |
| <b>Luftveier, thorax og mediastinum</b>                           | Hoste <sup>a</sup>                            | Svært vanlige  | 22  | < 1 <sup>#</sup> |
|                                                                   | Dyspné <sup>a</sup>                           |                | 18  | 2                |
|                                                                   | Lungeødem <sup>a</sup>                        | Vanlige        | 1   | < 1              |
| <b>Mage-tarmkanalen</b>                                           | Diaré                                         | Svært vanlige  | 33  | 5                |
|                                                                   | Forstoppelse                                  |                | 28  | 1                |
|                                                                   | Kvalme                                        |                | 22  | 1 <sup>#</sup>   |
|                                                                   | Abdominal smerter <sup>a</sup>                |                | 15  | 1                |
|                                                                   | Oppkast                                       |                | 13  | 1 <sup>#</sup>   |
|                                                                   | Pankreatitt <sup>a</sup>                      | Vanlige        | 1   | < 1              |
| <b>Hud og subkutant vev</b>                                       | Utslett                                       | Svært vanlige  | 12  | 1 <sup>#</sup>   |
|                                                                   | Pruritus                                      | Vanlige        | 6   | < 1 <sup>#</sup> |
| <b>Muskel- og skjelettsystemet samt bindevev</b>                  | Smerter i muskler og skjelett <sup>a,h</sup>  | Svært vanlige  | 35  | 3                |
|                                                                   | Artralgi                                      |                | 14  | 1                |
|                                                                   | Muskelkramper                                 |                | 12  | < 1 <sup>#</sup> |
| <b>Generelle symptomer og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Fatigue                                       | Svært vanlige  | 24  | 4                |
|                                                                   | Perifert ødem <sup>a</sup>                    |                | 24  | 1                |
|                                                                   | Feber                                         |                | 22  | 1                |
|                                                                   | Asteni                                        |                | 19  | 2                |
|                                                                   | Reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>d,e</sup> |                | 10  | 0                |
|                                                                   | Frysninger                                    | Vanlige        | 8   | < 1 <sup>#</sup> |
| <b>Undersøkelser</b>                                              | Redusert vekt                                 | Vanlige        | 7   | < 1 <sup>#</sup> |
| <b>Skader, forgiftninger og behandlingskomplikasjoner</b>         | Infusjonsrelaterte reaksjoner <sup>c</sup>    |                |     |                  |
|                                                                   | Intravenøs daratumumab <sup>f</sup>           | Svært vanlige  | 39  | 5                |

|  |                                   |         |   |   |
|--|-----------------------------------|---------|---|---|
|  | Subkutan daratumumab <sup>c</sup> | Vanlige | 9 | 1 |
|--|-----------------------------------|---------|---|---|

# Ingen grad 4.

a Indikerer gruppering av betegnelser.

b Basert på bivirkninger etter markedsføring.

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

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

e Frekvens basert kun på studier av subkutan daratumumab (n = 1 573).

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

g Insidens er basert på en undergruppe av pasienter som fikk minst én dose studiebehandling fra og med 1. februar 2020 (starten av covid-19-pandemien) i studiene MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013, og alle pasientene behandlet med daratumumab i studiene MMY3014, MMY3019 og SMM3001 (n = 1 177).

h Smerter i muskler og skjelett omfatter rygg smerter, flanksmerter, lyskesmerter, muskel- og skjelettsmerter i brystet, muskel- og skjelettsmerter, stivhet i muskler og skjelett, myalgi, nakkesmerter, ikke-kardiale brystmerter og smerter i ekstremiteter.

Merknad: Basert på 3 897 pasienter med myelomatose eller AL amyloidose behandlet med intravenøs eller subkutan daratumumab.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR)*

I kliniske studier (monoterapi og kombinasjonsbehandlinger, n = 1 573) med DARZALEX subkutan formulering var forekomsten av IRR uavhengig av grad 7,5 % ved første injeksjon av DARZALEX (1 800 mg, uke 1), 0,5 % ved injeksjon i uke 2 og 1,3 % ved påfølgende injeksjoner. IRR av grad 3 og 4 ble observert hos henholdsvis 0,8 % og 0,1 % av pasientene.

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

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I kliniske studier (n = 1 573) med DARZALEX subkutan formulering, var forekomsten av reaksjoner på injeksjonsstedet uavhengig av grad 10,2 %. Det var ingen reaksjoner på injeksjonsstedet av grad 3 eller 4. Den vanligste (> 1 %) reaksjonen på injeksjonsstedet var erytem og utslett.

### *Infeksjoner*

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

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

Infeksjoner av grad 3 eller 4:

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

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

Infeksjoner av grad 5 (fatale):

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

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

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

Infeksjoner av grad 3 eller 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %; D-VRd (tranplantasjon aktuelt): 35 %, VRd (tranplantasjon aktuelt): 27 %; D-VRd (tranplantasjon ikke aktuelt): 40 %, VRd (tranplantasjon ikke aktuelt): 32 %

Infeksjoner av grad 5 (fatale): DPd: 5 %, Pd: 3 %; D-VRd (tranplantasjon aktuelt): 2 %, VRd (tranplantasjon aktuelt): 3 %; D-VRd (tranplantasjon ikke aktuelt): 8 %, VRd (tranplantasjon ikke aktuelt): 6 %

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

Hos pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose som fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi ble følgende rapportert:

Infeksjoner av grad 3 eller 4: DARZALEX subkutan formulering: 16 %

Infeksjoner av grad 5 (fatale): DARZALEX subkutan formulering: 1 %

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

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

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

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

### *Hemolyse*

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

### *Hjertesykdom og AL amyloidoserelatert kardiomyopati*

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

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

### Andre spesielle populasjoner

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

### *Eldre pasienter*

Av de 4 553 pasientene som fikk daratumumab (n = 1 615 subkutan; n = 2 938 intravenøs) i anbefalt dose, var 38 % i alderen 65 til under 75 år, og 15 % var 75 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekt basert på alder ble observert. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var høyere hos eldre enn

hos yngre pasienter. Blant pasienter med residiverende og refraktær myelomatose (n = 1 976) var de vanligste alvorlige bivirkningene som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 65$  år) pneumoni og sepsis. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt (n = 777), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 75$  år) pneumoni. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon var aktuelt (n = 351), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 65$  år) pneumoni. Blant pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor transplantasjon ikke var planlagt som innledende behandling eller hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke var aktuelt (n = 197), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 65$  år) pneumoni. Blant pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose (n = 193), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 65$  år) pneumoni. Blant pasienter med nydiagnostisert AL amyloidose (n = 193), var den vanligste alvorlige bivirkningen som forekom hyppigere hos eldre ( $\geq 65$  år) pneumoni.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer og tegn

Det foreligger ingen erfaring med overdosering i kliniske studier.

#### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistoff-legemiddelkonjugater, ATC-kode: L01FC01.

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

#### Virkningsmekanisme

Daratumumab er et IgG1 $\kappa$  humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes på overflaten av celler ved ulike typer hematologisk malign sykdom, inkludert klonale plasmaceller ved myelomatose og AL amyloidose, samt andre celletyper og vev. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet.

Det er vist at daratumumab potent hemmer *in vivo*-vekst av tumorceller som uttrykker CD38. Basert på *in vitro*-studier kan daratumumab medføre immunmediert tumorcelledød via mange

effektorfunksjoner. Disse studiene indikerer at daratumumab kan indusere tumorcellelyse via komplementavhengig cytotoxicitet, antistoffavhengig cellemediert cytotoxicitet og antistoffavhengig cellulær fagocytose ved malign sykdom med CD38-uttrykk. En undergruppe av myeloide suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T<sub>regs</sub>) og B-celler (CD38+B<sub>regs</sub>) reduseres av daratumumabmediert cellelyse. Det er også kjent at T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) uttrykker CD38 avhengig av utviklingsstadium og aktiveringsnivå. Signifikant økning i absolutt CD4+ og CD8+ T-celletall og prosentandel av lymfocytter ble observert i perifert fullblod og benmarg ved daratumumabbehandling. I tillegg verifiserte DNA-sekvensering av T-cellerreseptorer at T-celleklonalitet økte ved daratumumabbehandling, noe som indikerer immunmodulerende effekter som kan bidra til klinisk respons.

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

### Farmakodynamiske effekter

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

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

### Immunogenisitet

Hos pasienter med myelomatose, inkludert ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikles til myelomatose og AL amyloidose behandlet med subkutan daratumumab monoterapi og kombinasjonsbehandling i kliniske studier var det færre enn 1 % som utviklet behandlingsrelaterte anti-daratumumabantistoffer, og 8 pasienter testet positivt for nøytraliserende antistoffer.

Hos pasienter med myelomatose, inkludert ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikles til myelomatose og AL amyloidose var forekomsten av behandlingsrelaterte anti-rHuPH20-antistoffer 8,9 % (133/1 491) hos pasienter som fikk enten monoterapi med DARZALEX subkutan formulering eller kombinasjonsbehandling med DARZALEX subkutan formulering, og 1 pasient testet positivt for nøytraliserende antistoffer. Det virket ikke som anti-rHuPH20-antistoffene påvirket daratumumabeksponeringen. Den kliniske relevansen av utvikling av daratumumab- eller anti-rHuPH20-antistoffer etter behandling med DARZALEX subkutan formulering er ikke kjent.

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

#### *Monoterapi – residiverende/refraktær myelomatose*

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

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

Studien oppfylte det koprimære endepunktet total responsrate (ORR) basert på IMWG-responskriteriene (tabell 10) og maksimal C<sub>trough</sub> før dosering i syklus 3 dag 1 (se pkt. 5.2).

| <b>Tabell 10: Hovedresultater fra studie MMY3012</b>      |                                       |                                         |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                           | <b>Subkutan daratumumab (n = 263)</b> | <b>Intravenøs daratumumab (n = 259)</b> |
| <b>Primært endepunkt</b>                                  |                                       |                                         |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>        | 108 (41,1 %)                          | 96 (37,1 %)                             |
| 95 % KI (%)                                               | (35,1 %, 47,3 %)                      | (31,2 %, 43,3 %)                        |
| Responsratio (95 % KI) <sup>b</sup>                       |                                       | 1,11 (0,89, 1,37)                       |
| CR eller bedre, n (%)                                     | 5 (1,9 %)                             | 7 (2,7 %)                               |
| Svært god partiell respons (VGPR)                         | 45 (17,1 %)                           | 37 (14,3 %)                             |
| Partiell respons (PR)                                     | 58 (22,1 %)                           | 52 (20,1 %)                             |
| <b>Sekundært endepunkt</b>                                |                                       |                                         |
| Rate av infusjonsrelaterte reaksjoner, n (%) <sup>c</sup> | 33 (12,7 %)                           | 89 (34,5 %)                             |
| Progresjonsfri overlevelse, måneder                       |                                       |                                         |
| Median (95 % KI)                                          | 5,59 (4,67, 7,56)                     | 6,08 (4,67, 8,31)                       |
| Risikoforhold (95 % KI)                                   |                                       | 0,99 (0,78, 1,26)                       |

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

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

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

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

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

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

### *Kombinasjonsbehandling ved myelomatose*

#### *Kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) er aktuelt*

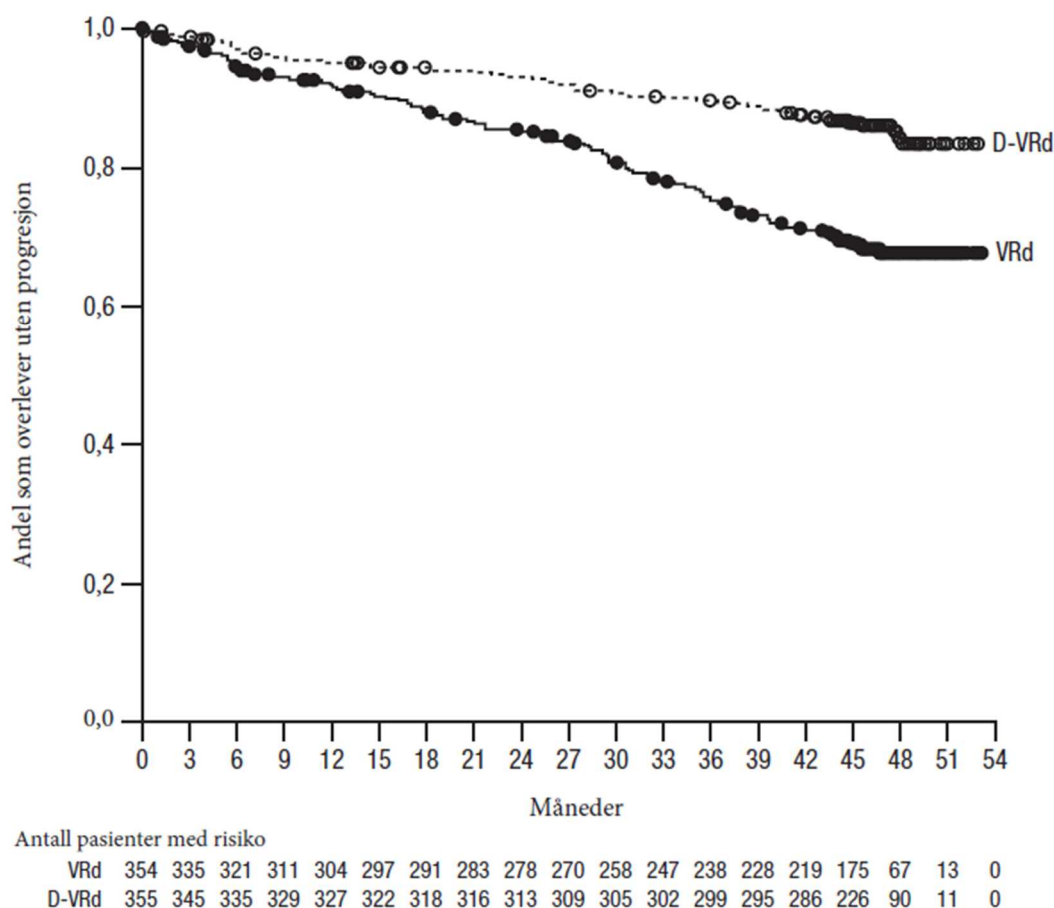
Studie MMY3014 var en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, som sammenlignet induksjons- og konsolideringsbehandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid, med behandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd), etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid, hos pasienter som var 70 år eller yngre med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT var aktuelt, frem til dokumentert sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. En kort tilleggbehandling med kortikosteroider (likeverdig med deksametason 40 mg/døgn i maksimalt 4 dager) var tillatt før behandling. Pasientene fikk DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) subkutan én gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22) i syklus 1-2 etterfulgt av én gang hver andre uke (dag 1 og 15) i syklus 3-6. Som vedlikeholdsbehandling (syklus 7+) fikk pasientene DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) én gang hver fjerde uke. Pasienter som oppnådde MRD negativitet som vedvarte i 12 måneder og som hadde fått vedlikeholdsbehandling i minst 24 måneder, seponerte behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg). Bortezomib ble gitt ved subkutan (s.c.) injeksjon i en dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) i gjentatte 28-dagers (4-ukers) syklus 1-6. Lenalidomid ble gitt oralt med 25 mg daglig på dag 1 til 21 i syklus 1-6. Som vedlikeholdsbehandling (syklus 7+) fikk pasientene 10 mg lenalidomid daglig på

dag 1-28 (kontinuerlig) i hver syklus frem til dokumentert sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Deksametason (oralt eller intravenøst) ble gitt i en dose på 40 mg på dag 1-4 og dag 9-12 i syklus 1-6. På dager med injeksjon av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg), ble deksametasondosen gitt oralt eller intravenøst som en pre-injeksjonsbehandling. Dosejusteringer for bortezomib, lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

Totalt 709 pasienter ble randomisert: 355 til D-VRd-armen og 354 til VRd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 60 år (variasjon: 31 til 70 år). Det var flest menn (59 %), 64 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 31 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1, og 5 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Videre hadde 51 % sykdom i ISS-stadium I, 34 % hadde ISS-stadium II, 15 % hadde ISS-stadium III, 75 % hadde standardrisiko cytogenetikk, 22 % hadde høyrisiko cytogenetikk (del17p, t[4;14], t[14;16]) og 3 % hadde cytogenetikk med usikker risiko.

Ved en median oppfølging på 47,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3014 en bedring i PFS i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen (HR = 0,42; 95 % KI: 0,30, 0,59;  $p < 0,0001$ ). Median PFS ble ikke nådd i noen av armene.

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



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3014 er presentert i tabell 11 nedenfor.

| <b>Tabell 11: Effektresultater fra studie MMY3014<sup>a</sup></b> |                            |                      |                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------------------------|
|                                                                   | <b>D-VRd<br/>(n = 355)</b> | <b>VRd (n = 354)</b> | <b>Oddsforhold<br/>(95 % KI)<sup>d</sup></b> |
| <b>Total respons (sCR+CR+VGPR+PR)<br/>n(%)<sup>a</sup></b>        | 343 (96,6 %)               | 332 (93,8 %)         |                                              |
| Stringent komplett respons (sCR)                                  | 246 (69,3 %)               | 158 (44,6 %)         |                                              |
| Komplett respons (CR)                                             | 66 (18,6 %)                | 90 (25,4 %)          |                                              |
| Svært god partiell respons (VGPR)                                 | 26 (7,3 %)                 | 68 (19,2 %)          |                                              |
| Partiell 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 % KI (%)                                                       | (84,0 %, 91,1 %)           | (65,0 %, 74,8 %)     |                                              |
| p-verdi <sup>b</sup>                                              |                            |                      | < 0,0001                                     |
| <b>Total MRD negativrate<sup>a,c</sup></b>                        | 267 (75,2 %)               | 168 (47,5 %)         | 3,40 (2,47, 4,69)                            |
| 95 % KI (%)                                                       | (70,4 %, 79,6 %)           | (42,2 %, 52,8 %)     |                                              |
| p-verdi <sup>b</sup>                                              |                            |                      | < 0,0001                                     |

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametason; VRd = bortezomib-lenalidomid-deksametason;

MRD = minimal restsykdom; KI = konfidensintervall

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test

<sup>c</sup> Pasienter oppnådde både MRD negativitet (grenseverdi på  $10^{-5}$ ) og CR eller bedre

<sup>d</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller

*Kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT ikke er planlagt som innledende behandling eller hvor ASCT ikke er aktuelt*

Studie MMY3019 var en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, som sammenlignet behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med bortezomib, lenalidomid og deksametason (D-VRd) med behandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT ikke var planlagt som innledende behandling eller hvor ASCT ikke var aktuelt. En kort, akutt kur med kortikosteroider (likeverdig med deksametason 40 mg/døgn i maksimalt 4 dager) var tillatt før behandling. Pasientene fikk DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) subkutan én gang i uken (dag 1, 8 og 15) i syklus 1 til 2 etterfulgt av én gang hver tredje uke i syklus 3 til 8, og én gang hver fjerde uke fra og med syklus 9 frem til dokumentert sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon i en dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken (dag 1, 4, 8 og 11) i gjentatte 21-dagers (3-ukers) syklus 1-8. Lenalidomid ble gitt oralt med 25 mg daglig på dag 1 til 14 i syklus 1-8 og på dag 1-21 fra og med syklus 9. Deksametason ble gitt oralt i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver 21-dagers (3-ukers) syklus 1-8 og dag 1, 8, 15 og 22 i hver 28-dagers (4-ukers) syklus fra og med syklus 9. På dager med injeksjon av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg), ble deksametason-dosen gitt oralt eller intravenøst som en pre-injeksjonsbehandling. Dosejusteringer for bortezomib, lenalidomid og deksametason ble foretatt i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon.

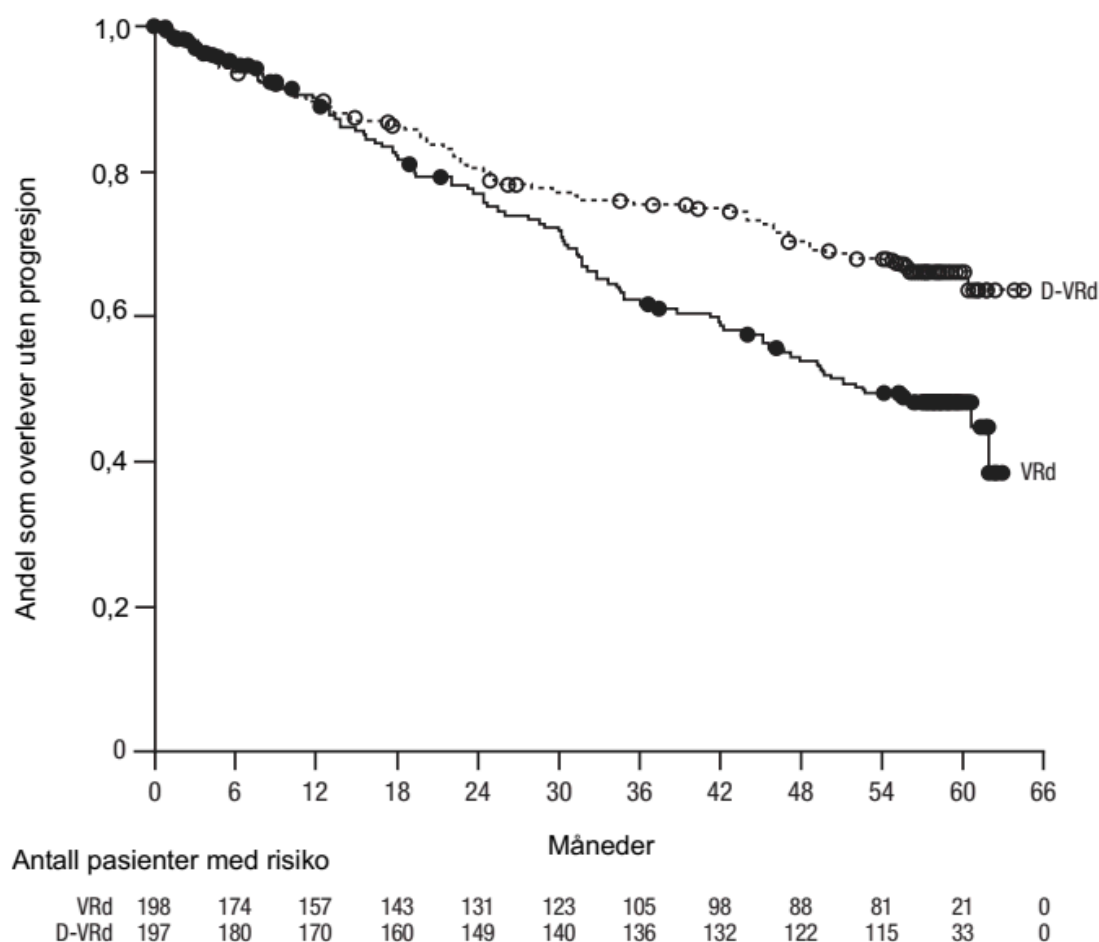
Totalt 395 pasienter ble randomisert: 197 til D-VRd-armen og 198 til VRd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. Median alder var 70 år (variasjon: 31 til 80 år). Femti prosent var menn, 39 % hadde en ECOG funksjonsskår på 0, 51 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1, og 9 % hadde en ECOG funksjonsskår på 2. Atten prosent var yngre enn 70 år og transplantasjon var ikke aktuelt, og 27 % var yngre enn 70 år og transplantasjon var utsatt. Videre hadde 34 % sykdom i ISS-stadium I, 38 % hadde ISS-stadium II, 28 % hadde ISS-stadium III, 75 % hadde standardrisiko cytogenetikk, 13 % hadde høyrisiko cytogenetikk (del17p, t[4;14], t[14;16]) og 11 % hadde cytogenetikk med usikker risiko.

Ved en median oppfølging på 22,3 måneder, viste den primære analysen av MRD i studie MMY3019 en bedring i total MRD negativrate (med NGS på eller under  $10^{-5}$ ) for pasienter som oppnådde CR eller bedre i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. Total MRD negativrate var 53,3 % (95 % KI: 46,1, 60,4) i D-VRd-armen og 35,4 % (95 % KI: 28,7, 42,4) i VRd-armen (oddsforhold [D-VRd vs. VRd] 2,07 med 95 % KI: 1,38, 3,10;  $p = 0,0004$ ).

Ved tidspunktet for primær MRD-analyse, ble en bedring i total respons CR eller bedre observert i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. Total respons CR eller bedre var 76,6 % (95 % KI: 70,1, 82,4) i D-VRd-armen og 59,1 % (95 % KI: 51,9, 66,0) i VRd-armen (oddsforhold [D-VRd vs. VRd] 2,31; 95 % KI: 1,48, 3,60;  $p = 0,0002$ ).

Ved en median oppfølging på 39 måneder, viste en interimanalyse av PFS i studie MMY3019 en bedring i PFS i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen (HR = 0,61; 95 % KI: 0,42, 0,90;  $p = 0,0104$ ). Median PFS var ikke nådd i noen av armene. Med mer modne PFS-data i den endelige PFS-analysen, var behandlingseffekt for PFS bedret med et risikoforhold på 0,57 (95 % KI: 0,41, 0,79). Median PFS var ikke nådd i D-VRd-armen og var 52,6 måneder i VRd-armen.

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



Ved tidspunktet for PFS-interimanalyse, ble en bedring i 1-årig vedvarende MRD negativrate (med NGS på eller under  $10^{-5}$ ) for pasienter som oppnådde CR eller bedre observert i D-VRd-armen sammenlignet med VRd-armen. Vedvarende MRD negativrate var 42,6 % (95 % KI: 35,6, 49,9) i D-VRd-armen og 25,3 % (95 % KI: 19,4, 31,9) i VRd-armen (oddsforhold [D-VRd vs. VRd] 2,18 med 95 % KI: 1,42, 3,34;  $p = 0,0003$ ).

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3019 er presentert i tabell 12 nedenfor.

| <b>Tabell 12: Effekresultater fra endelig PFS-analyse i studie MMY3019<sup>a</sup></b> |                        |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
|                                                                                        | <b>D-VRd (n = 197)</b> | <b>VRd (n = 198)</b> |
| <b>Total MRD negativrate<sup>b</sup></b>                                               | 120 (60,9 %)           | 78 (39,4 %)          |
| Oddsforhold (95 % KI) <sup>c</sup>                                                     | 2,37 (1,58, 3,55)      |                      |
| Vedvarende MRD negativrate <sup>d</sup>                                                | 96 (48,7 %)            | 52 (26,3 %)          |
| Oddsforhold (95 % KI) <sup>c</sup>                                                     | 2,63 (1,73, 4,00)      |                      |
| Totalt CR eller bedre (sCR+CR)                                                         | 160 (81,2 %)           | 122 (61,6 %)         |
| Oddsforhold (95 % KI) <sup>c</sup>                                                     | 2,73 (1,71, 4,34)      |                      |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>                                       | 191 (97,0 %)           | 184 (92,9 %)         |
| Stringent komplett respons (sCR)                                                       | 128 (65,0 %)           | 88 (44,4 %)          |
| Komplett respons (CR)                                                                  | 32 (16,2 %)            | 34 (17,2 %)          |
| Svært god partiell respons (VGPR)                                                      | 23 (11,7 %)            | 50 (25,3 %)          |
| Partiell respons (PR)                                                                  | 8 (4,1 %)              | 12 (6,1 %)           |
| Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)                                   | 183 (92,9 %)           | 172 (86,9 %)         |

D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomid-deksametason, VRd = bortezomib-lenalidomid-deksametason, MRD = minimal restsykdom, KI = konfidensintervall

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon, median oppfølging 59 måneder

<sup>b</sup> Pasienter oppnådde både MRD negativitet (grenseverdi på eller under  $10^{-5}$ ) og CR eller bedre

<sup>c</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller. Stratifiseringsfaktorene er: ISS-stadium (I, II, III), alder/transplantasjonsaktualitet (< 70 år og ikke aktuelt, eller < 70 år og avslått transplantasjon, eller ≥ 70 år) ved randomisering. Et oddsforhold > 1 indikerer en fordel for D-VRd.

<sup>d</sup> Vedvarende MRD negativitet er definert som MRD negativ og bekreftet med minst 1 års mellomrom uten MRD positiv i mellomtiden.

### *Kombinasjonsbehandling ved myelomatose*

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

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

Totalt 199 pasienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) ble inkludert. Effekresultater ble fastslått ved computeralgoritme med IMWG-kriterier. Studien oppfylte det primære endepunktet ORR for D-VMP og D-Rd, og det primære endepunktet VGPR eller bedre for D-VRd (se tabell 13).

| <b>Tabell 13: Effekteresultater fra studie MMY2040</b> |                           |                      |                       |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
|                                                        | <b>D-VMP<br/>(n = 67)</b> | <b>D-Rd (n = 65)</b> | <b>D-VRd (n = 67)</b> |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR),<br>n (%) <sup>a</sup>  | 60 (89,6 %)               | 61 (93,8 %)          | 65 (97,0 %)           |
| 90 % KI (%)                                            | (81,3 %, 95,0 %)          | (86,5 %, 97,9 %)     | (90,9 %, 99,5 %)      |
| Stringent komplett respons (sCR)                       | 13 (19,4 %)               | 12 (18,5 %)          | 6 (9,0 %)             |
| Komplett respons (CR)                                  | 19 (28,4 %)               | 13 (20,0 %)          | 5 (7,5 %)             |
| Svært god partiell respons (VGPR)                      | 20 (29,9 %)               | 26 (40,0 %)          | 37 (55,2 %)           |
| Partiell respons (PR)                                  | 8 (11,9 %)                | 10 (15,4 %)          | 17 (25,4 %)           |
|                                                        |                           |                      |                       |
| VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)                     | 52 (77,6 %)               | 51 (78,5 %)          | 48 (71,6 %)           |
| 90 % KI (%)                                            | (67,6 %, 85,7 %)          | (68,4 %, 86,5 %)     | (61,2 %, 80,6 %)      |

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

<sup>a</sup> Basert på behandlede forsøkspersoner.

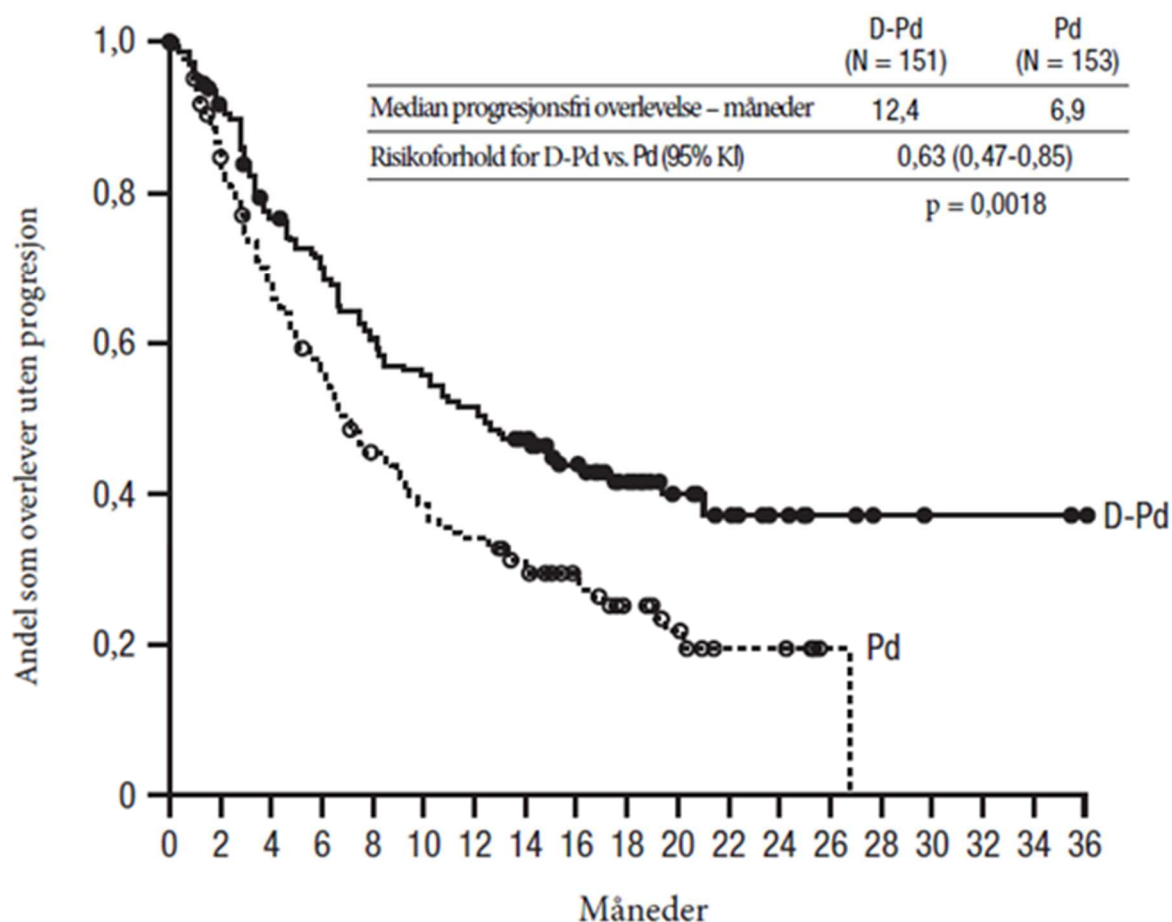
#### *Kombinasjonsbehandling med pomalidomid og deksametason (Pd)*

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

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

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

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



Antall pasienter med risiko

|      |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |   |
|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
| Pd   | 153 | 121 | 93  | 79  | 61 | 52 | 46 | 36 | 27 | 17 | 12 | 5  | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| D-Pd | 151 | 135 | 111 | 100 | 87 | 80 | 74 | 66 | 48 | 30 | 20 | 12 | 8 | 5 | 3 | 2 | 2 | 1 |

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

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3013 er presentert i tabell 14 nedenfor.

| Tabell 14: Effektresultater fra studie MMY3013 <sup>a</sup> |                 |                |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
|                                                             | D-Pd (n = 151)  | Pd (n = 153)   |
| <b>Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)<sup>a</sup></b>      | 104 (68,9 %)    | 71 (46,4 %)    |
| p-verdi <sup>b</sup>                                        | < 0,0001        |                |
| Stringent komplett respons (sCR)                            | 14 (9,3 %)      | 2 (1,3 %)      |
| Komplett respons (CR)                                       | 23 (15,2 %)     | 4 (2,6 %)      |
| Svært god partiell respons (VGPR)                           | 40 (26,5 %)     | 24 (15,7 %)    |
| Partiell respons (PR)                                       | 27 (17,9 %)     | 41 (26,8 %)    |
| <b>MRD negativrate<sup>c</sup> n(%)</b>                     | 13 (8,7 %)      | 3 (2,0 %)      |
| 95 % KI (%)                                                 | (4,7 %, 14,3 %) | (0,4 %, 5,6 %) |
| p-verdi <sup>d</sup>                                        | 0,0102          |                |

---

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

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test justert for stratifiseringsfaktorer.

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

<sup>d</sup> p-verdi fra Fishers eksakt test.

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

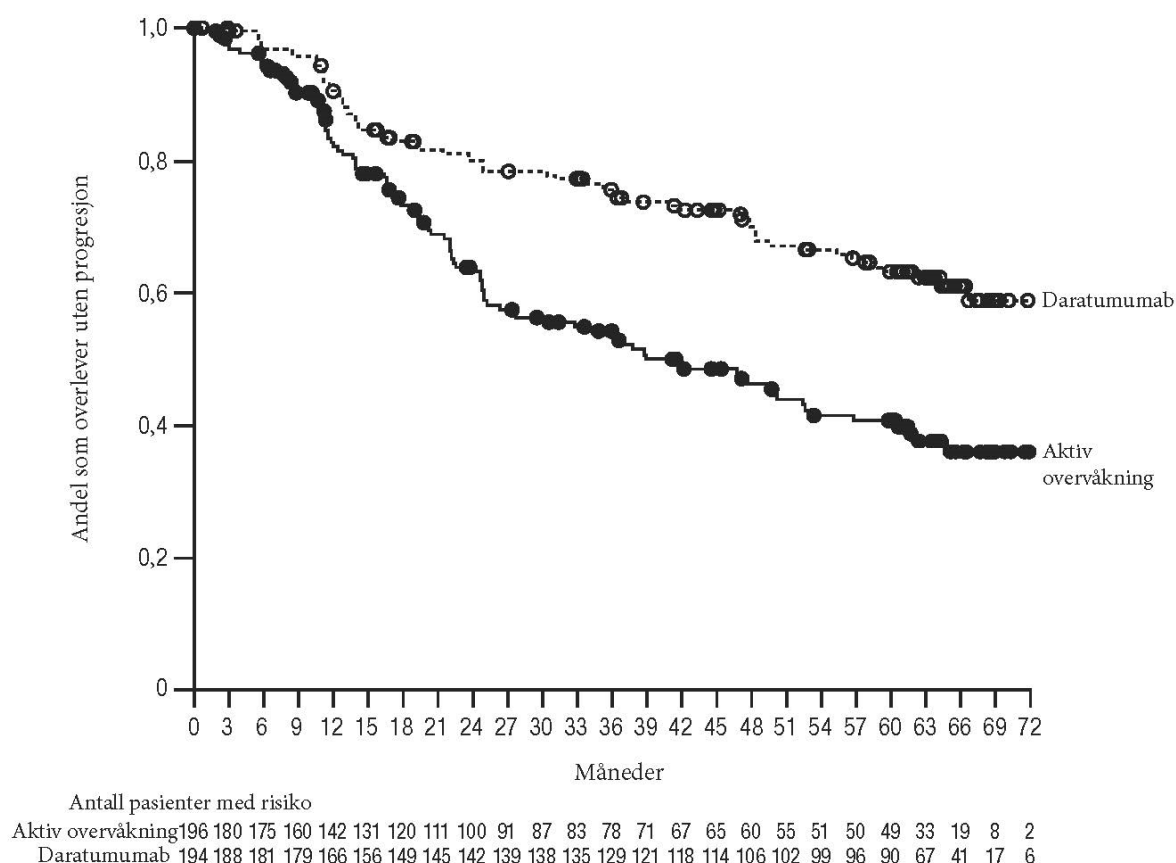
#### *Monoterapi - ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikles til myelomatose*

Studie SMM3001, en åpen, randomisert, fase III-studie, sammenlignet effekt og sikkerhet av behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) med aktiv overvåkning hos pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose. Hos pasientene som ble randomisert til behandlingsarmen, ble DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) administrert subkutan én gang i uken (dag 1, 8, 15 og 22) i syklus 1 til 2, deretter hver 2. uke (dag 1 og 15) i syklus 3 til 6, og deretter hver 4. uke til syklus 39 eller opp til 36 måneder eller frem til dokumentert sykdomsprogresjon.

Totalt 390 pasienter ble randomisert: 194 til armen med DARZALEX subkutan formulering og 196 til armen med aktiv overvåkning. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsarmene. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 31 til 86 år), 12 % var  $\geq 75$  år, 48 % var menn, 83 % var kaukasiere, 8 % asiater og 3 % afroamerikanere. Åttitre prosent hadde en ECOG funksjonsskår på 0 og 17 % hadde en ECOG funksjonsskår på 1. Median prosent av plasmaceller i benmargen var 20 % og median tid fra diagnosteringsdato for ulmende myelomatose til randomisering var 0,7 år. Åtti prosent av pasientene hadde mindre enn 3 risikofaktorer assosiert med progresjon til myelomatose. Risikofaktorene var serum M protein  $\geq 30$  g/l, IgA SMM, immunparese med reduksjon på 2, ikke-involverte immunglobulinisotyper, serum involvert: ikke-involvert FLC-ratio  $\geq 8$  og  $< 100$ , klonale plasmaceller i benmargen (BMPC)  $> 50$  % til  $< 60$  % med målbar sykdom. For å være kvalifisert for inklusjon i SMM3001-studien måtte pasientene ha minst én av disse risikofaktorene og BMPC  $\geq 10$  %. Nitten prosent av pasientene hadde serum M-protein  $\geq 30$  g/l, 25 % hadde IgA SMM, 60 % hadde immunparese med reduksjon på 2 ikke-involverte immunglobulinisotyper, 72 % hadde serum involvert: ikke-involvert FLC-ratio  $\geq 8$  og  $< 100$ , og 3 % klonal BMPC  $> 50$  % til  $< 60$  % med målbar sykdom.

Studiens primære endepunkt var PFS, vurdert av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC). Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 4, og effektresultater fra studie SMM3001 er presentert i tabell 15 nedenfor.

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



**Tabell 15: Effektnesultater fra studie SMM3001<sup>a</sup>**

|                                                                  | <b>DARZALEX<br/>subkutan<br/>formulering<br/>(n = 194)</b> | <b>Aktiv<br/>overvåkning<br/>(n = 196)</b> | <b>Oddsforhold<br/>(95 % KI)<sup>b</sup></b> |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Progresjonsfri overlevelse (PFS),<br/>måneder<sup>c</sup></b> |                                                            |                                            |                                              |
| Median (95 % KI)                                                 | NE (66,7-NE)                                               | 41,5 (26,4-53,3)                           |                                              |
| Risikoforhold (95 % KI)                                          | 0,49 (0,36, 0,67)                                          |                                            |                                              |
| p-verdi <sup>d</sup>                                             | < 0,0001                                                   |                                            |                                              |
| <b>Total respons (sCR+CR+VGPR+PR),<br/>n (%)<sup>a</sup></b>     |                                                            |                                            | 83,80<br>(29,69, 236,54),<br>p < 0,0001      |
| Stringent komplett respons (sCR)                                 | 123 (63,4 %)                                               | 4 (2,0 %)                                  |                                              |
| Komplett respons (CR)                                            | 5 (2,6 %)                                                  | 0                                          |                                              |
| Svært god partiell respons (VGPR)                                | 12 (6,2 %)                                                 | 0                                          |                                              |
| Partiell respons (PR)                                            | 41 (21,1 %)                                                | 2 (1,0 %)                                  |                                              |
|                                                                  | 65 (33,5 %)                                                | 2 (1,0 %)                                  |                                              |

KI = konfidensintervall, NE = kan ikke evalueres

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

<sup>c</sup> Median oppfølging var 65,2 måneder.

<sup>d</sup> p-verdi basert på log-rank test stratifisert etter stratifiseringsfaktoren.

#### *Kombinasjonsbehandling med bortezomib, syklofosamid og deksametason hos pasienter med AL amyloidose*

Studie AMY3001, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med bortezomib, syklofosamid og deksametason (D-VCd) med behandling med bortezomib, syklofosamid og deksametason (VCd) alene hos pasienter med nydiagnostisert systemisk AL amyloidose. Randomisering ble stratifisert etter

AL amyloidose hjertestadiumsystem (*Cardiac Staging System*), land som vanligvis tilbyr autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) til pasienter med AL amyloidose samt nyrefunksjon.

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

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

Totalt 388 pasienter ble randomisert: 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i de to behandlingsgruppene. De fleste pasientene (79 %) hadde lambda fri lett kjedesykdom. Median pasientalder var 64 år (variasjon: 34 til 87 år), 47 % var ≥ 65 år, 58 % var menn, 76 % var kaukasiere, 17 % asiater og 3 % afroamerikanere, 23 % hadde AL amyloidose klinisk hjertestadium I, 40 % hadde stadium II, 35 % hadde stadium IIIa og 2 % hadde stadium IIIB. Alle pasienter hadde ett eller flere affiserte organer, median antall affiserte organer var 2 (variasjon: 1-6) og 66 % av pasientene hadde 2 eller flere affiserte organer. Affisering av vitale organer var: 71 % hjerte, 59 % nyre og 8 % lever. Pasienter med sensorisk perifer nevropati av grad 2 eller smertefull perifer nevropati av grad 1 ble ekskludert. Det primære effektendepunktet var hematologisk komplett respons (HemCR)-rate fastslått ved vurdering fra en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) basert på internasjonale konsensuskriterier. Studie AMY3001 viste en bedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effekteresultater er oppsummert i tabell 16.

| <b>Tabell 16: Effekteresultater fra studie AMY3001<sup>a</sup></b>                                     |                            |                          |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|
|                                                                                                        | <b>D-VCd<br/>(n = 195)</b> | <b>VCd<br/>(n = 193)</b> | <b>p-verdi</b>        |
| Hematologisk komplett respons (HemCR), n (%)                                                           | 104 (53,3 %)               | 35 (18,1 %)              | < 0,0001 <sup>b</sup> |
| Svært god partiell respons (VGPR), n (%)                                                               | 49 (25,1 %)                | 60 (31,1 %)              |                       |
| Partiell respons (PR), n (%)                                                                           | 26 (13,3 %)                | 53 (27,5 %)              |                       |
| Hematologisk VGPR eller bedre (HemCR + VGPR), n (%)                                                    | 153 (78,5 %)               | 95 (49,2 %)              | < 0,0001 <sup>b</sup> |
| Betydelig organforverring progresjonsfri overlevelse (MOD-PFS), risikoforhold med 95 % KI <sup>c</sup> | 0,58 (0,36, 0,93)          |                          | 0,0211 <sup>d</sup>   |

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

<sup>a</sup> Alle resultater fra den planlagte analysen etter en median oppfølging på 11,4 måneder basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>c</sup> MOD-PFS definert som hematologisk progresjon, betydelig organ (hjerte eller nyre)-forverring eller dødsfall.

<sup>d</sup> Nominell p-verdi fra invers sannsynlighetsvekting log-rank test.

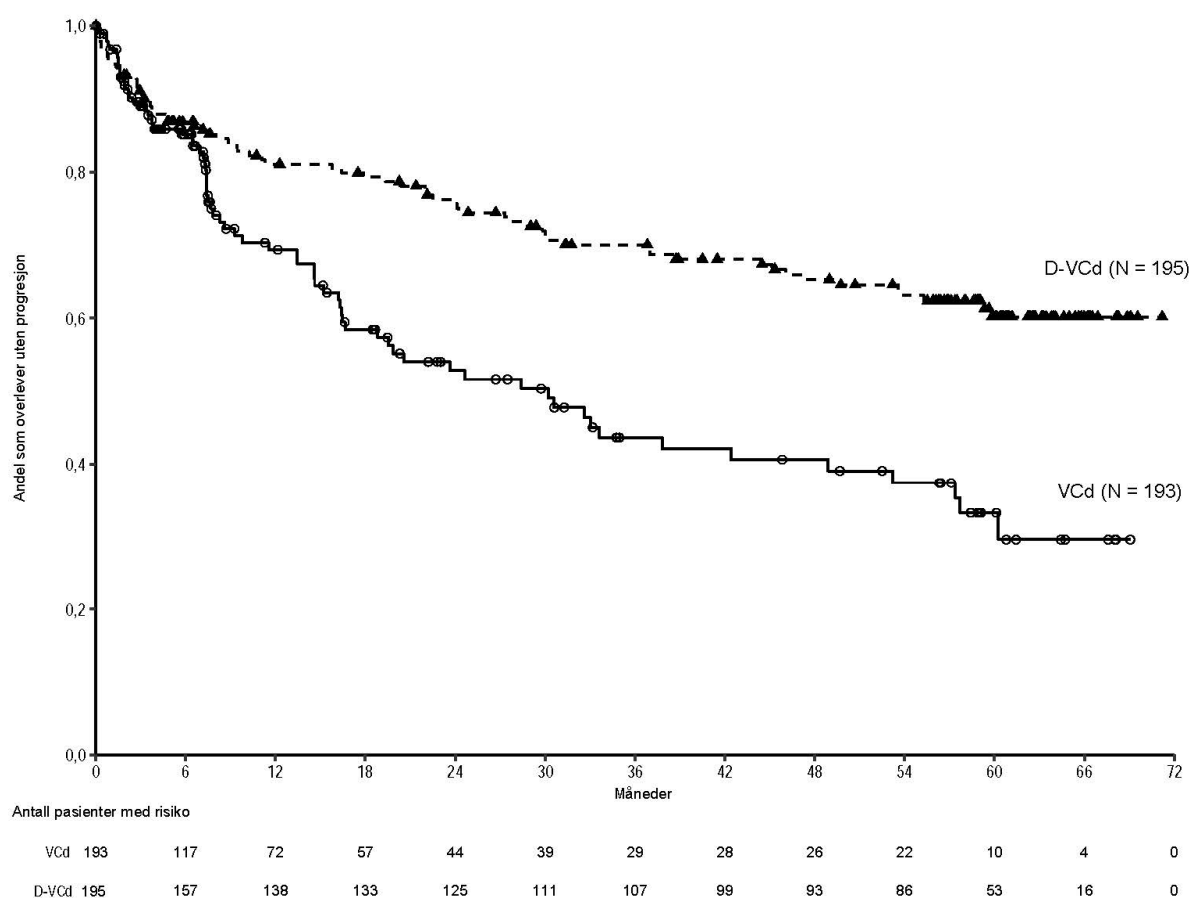
Hos respondere var median tid til HemCR 60 dager (variasjon: 8 til 299 dager) i D-VCd-gruppen og 85 dager (variasjon: 14 til 340 dager) i VCd-gruppen, med en median oppfølging på 11,4 måneder. Median tid til VGPR eller bedre var 17 dager (variasjon: 5 til 336 dager) i D-VCd-gruppen og

25 dager (variasjon: 8 til 171 dager) i VCd-gruppen. Median varighet av HemCR var ikke nådd i noen av gruppene.

Etter en median oppfølging på 61,4 måneder var de samlede HemCR-ratene 59,5 % (95 % KI: 52,2, 66,4) i D-VCd-gruppen og 19,2 % (95 % KI: 13,9, 25,4) i VCd-gruppen (oddsforhold [D-VCd vs. VCd] 6,03 med 95 % KI: 3,80, 9,58).

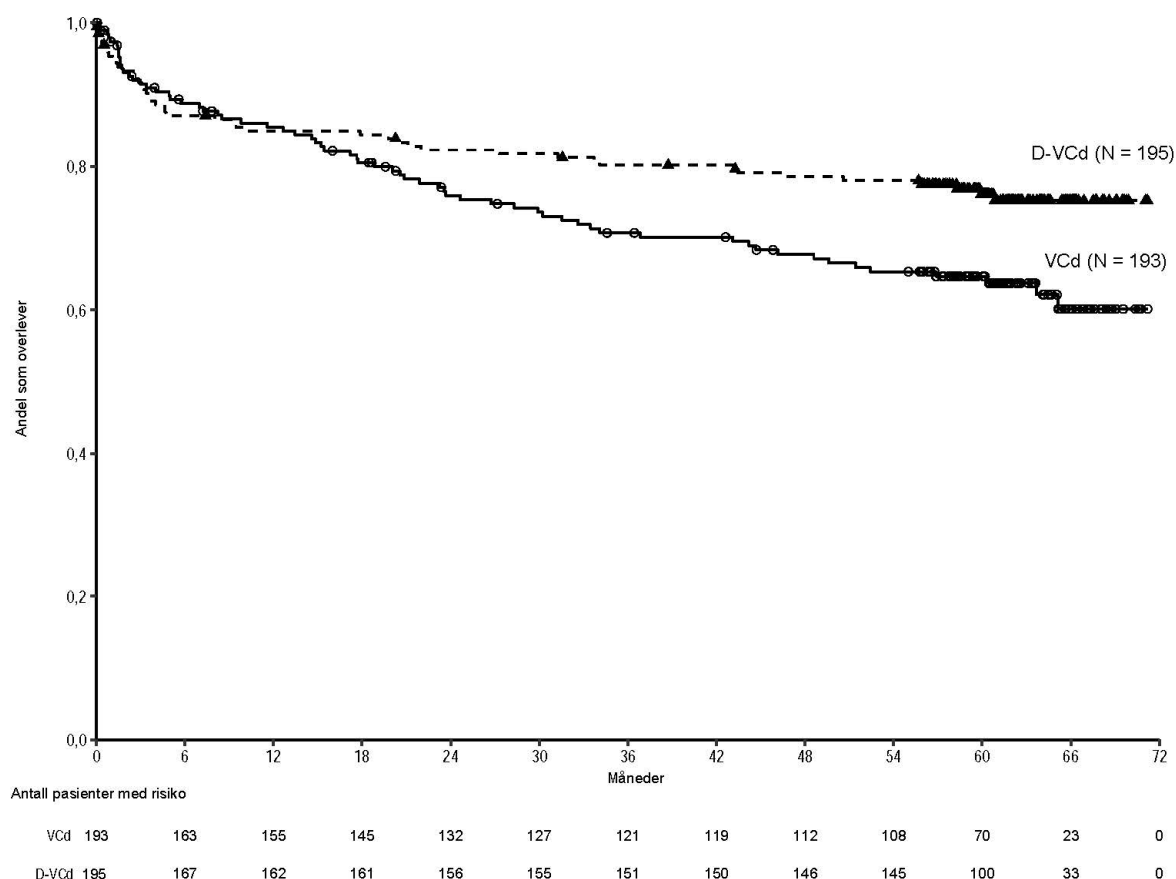
Resultater fra en MOD-PFS-analyse etter en median oppfølging på 61,4 måneder, viste en forbedring i MOD-PFS for pasienter i D-VCd-gruppen sammenlignet med VCd-gruppen. Risikoforholdet (HR) for MOD-PFS var 0,44 (95 % KI: 0,31, 0,63) og p-verdien var < 0,0001. Median MOD-PFS ble ikke nådd i D-VCd-armen og var 30,2 måneder i VCd-armen. Kaplan-Meier-estimert 60 måneders MOD-PFS-rate var 60 % (95 % KI: 52, 67) i D-VCd-armen og 33 % (95 % KI: 23, 44) i VCd-armen.

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



Etter en median oppfølging på 61,4 måneder ble det observert totalt 112 dødsfall [n = 46 (23,6 %) D-VCd vs. n = 66 (34,2 %) VCd-gruppe]. Median OS ble ikke nådd for noen av armene. Imidlertid var HR for OS 0,62 (95 % KI: 0,42, 0,90) og p-verdien var 0,0121. 60 måneders OS-rate var 76 % (95 % KI: 69, 82) i D-VCd-armen og 65 % (95 % KI: 57, 71) i VCd-armen.

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



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

##### *Nydiagnostisert myelomatose*

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

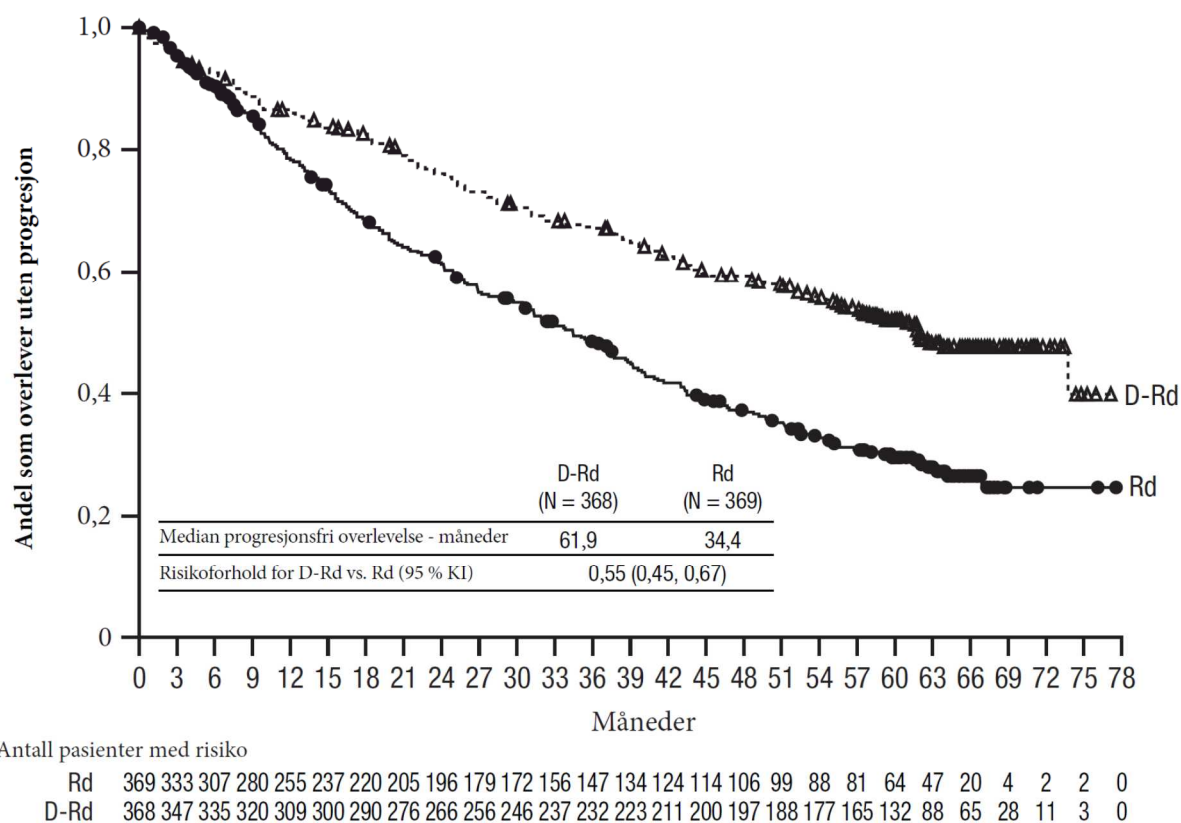
Studie MMY3008, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med lenalidomid og lavdose deksametason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdose deksametason (Rd) hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose.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

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

Ved en median oppfølging på 28 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3008 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var

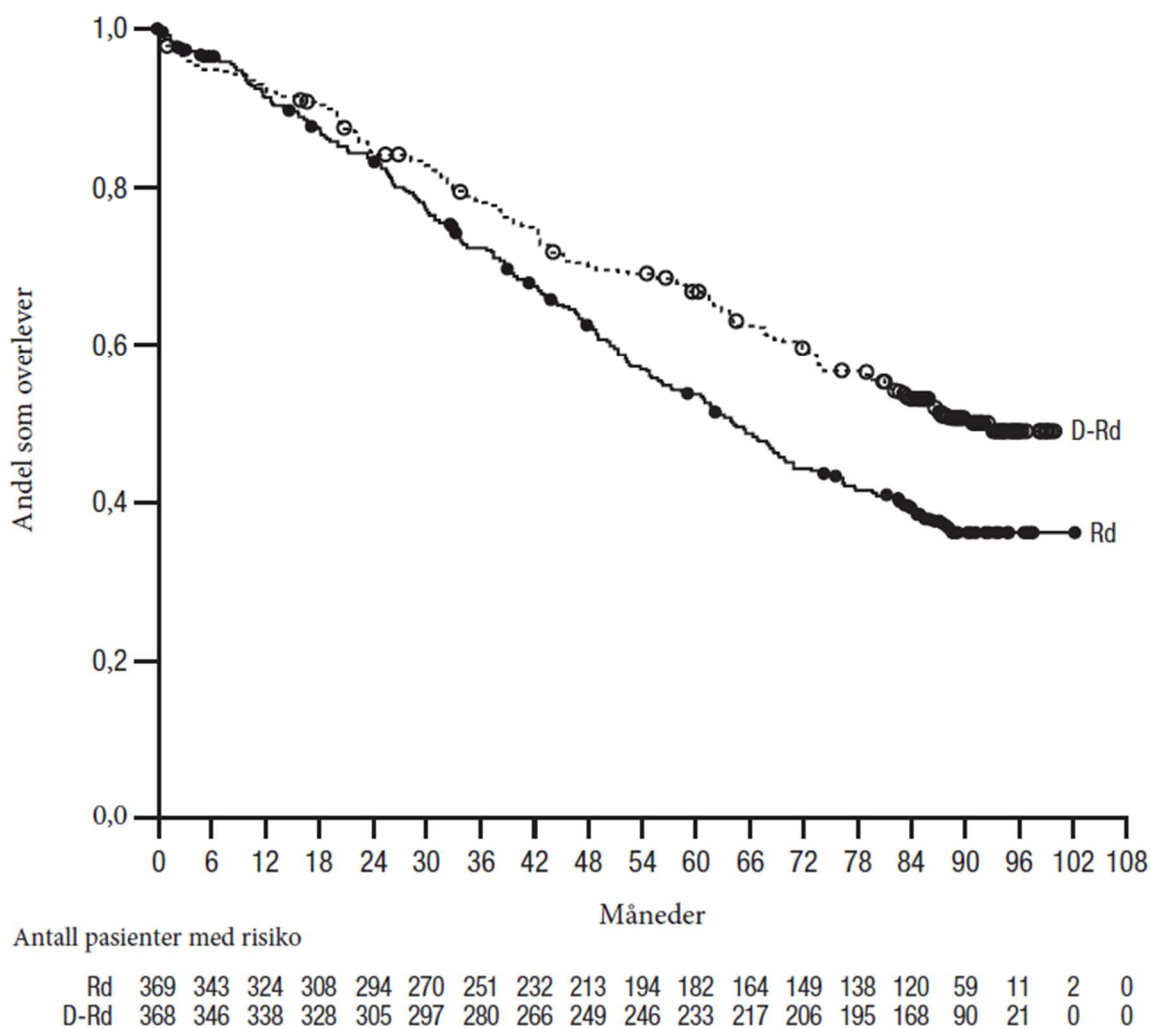
31,9 måneder i Rd-armen (HR = 0,56; 95 % KI: 0,43, 0,73;  $p < 0,0001$ ), som representerer 44 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 64 måneder, fortsatte å vise en bedring i PFS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

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



Ved en median oppfølging på 56 måneder, har DRd vist en fordel med hensyn til OS sammenlignet med Rd-armen (HR = 0,68; 95 % KI: 0,53, 0,86;  $p = 0,0013$ ). Resultater fra en oppdatert OS-analyse etter en median oppfølging på 89 måneder, fortsatte å vise en bedring i OS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median OS var 90,3 måneder i DRd-armen og var 64,1 måneder i Rd-armen (HR = 0,67; 95 % KI: 0,55, 0,82).

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



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008 er presentert i tabell 17 nedenfor.

| <b>Tabell 17: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3008<sup>a</sup></b> |                      |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
|                                                                               | <b>DRd (n = 368)</b> | <b>Rd (n = 369)</b> |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) <sup>a</sup>                             | 342 (92,9 %)         | 300 (81,3 %)        |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                          | < 0,0001             |                     |
| Stringent komplett respons (sCR)                                              | 112 (30,4 %)         | 46 (12,5 %)         |
| Komplett respons (CR)                                                         | 63 (17,1 %)          | 46 (12,5 %)         |
| Svært god partiell respons (VGPR)                                             | 117 (31,8 %)         | 104 (28,2 %)        |
| Partiell respons (PR)                                                         | 50 (13,6 %)          | 104 (28,2 %)        |
| CR eller bedre (sCR + CR)                                                     | 175 (47,6 %)         | 92 (24,9 %)         |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                          | < 0,0001             |                     |
| VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)                                            | 292 (79,3 %)         | 196 (53,1 %)        |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                          | < 0,0001             |                     |
| MRD negativrate <sup>a,c</sup> n (%)                                          | 89 (24,2 %)          | 27 (7,3 %)          |
| 95 % KI (%)                                                                   | (19,9 %, 28,9 %)     | (4,9 %, 10,5 %)     |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>d</sup>                                          | 4,04 (2,55, 6,39)    |                     |
| p-verdi <sup>e</sup>                                                          | < 0,0001             |                     |

---

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

- <sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.
- <sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.
- <sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .
- <sup>d</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for ikke-stratifiserte tabeller. Et oddsforhold  $> 1$  indikerer en fordel for DRd.
- <sup>e</sup> p-verdi fra Fishers eksakt test.

Hos respondere var median tid til respons 1,05 måneder (variasjon: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (variasjon: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Median responsvarighet var ikke nådd i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % KI: 30,8, kan ikke anslås) i Rd-gruppen.

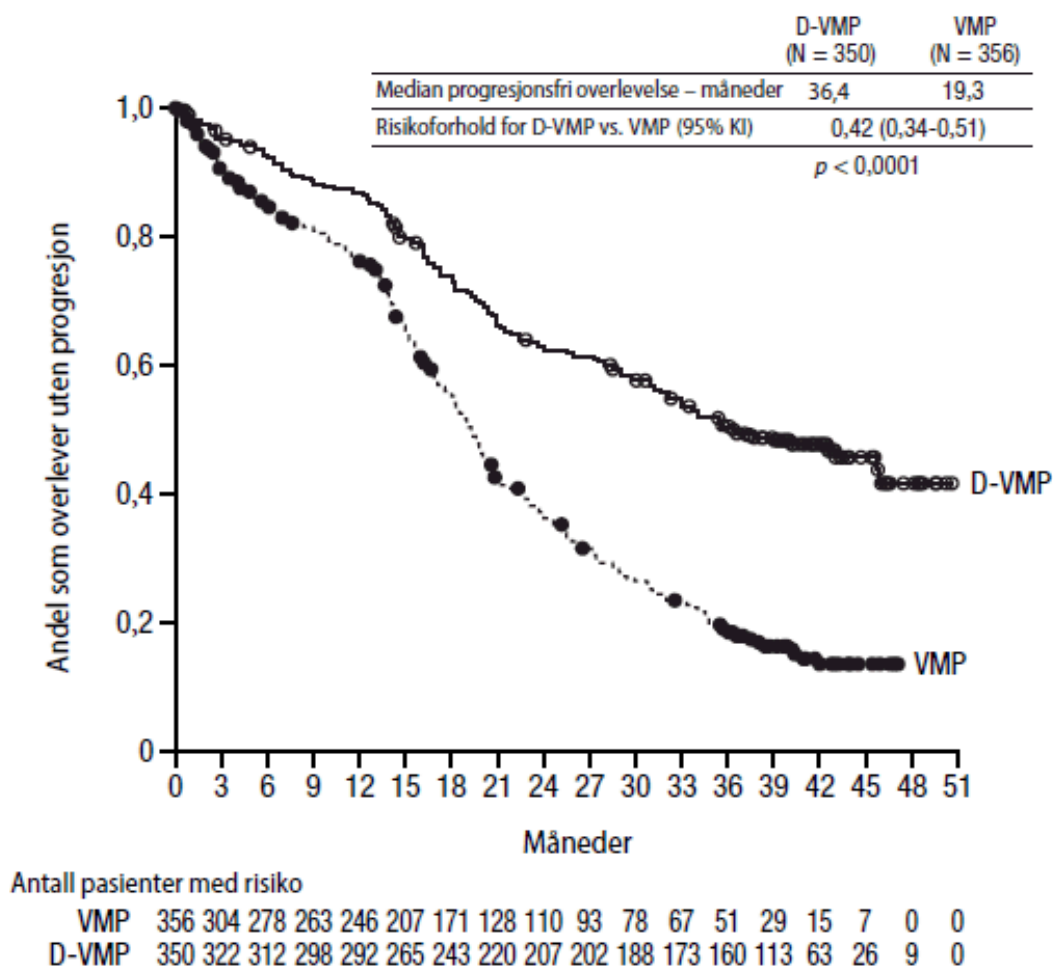
*Kombinasjonsbehandling med bortezomib, melfalan og prednison (VMP) hos pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt*

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

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

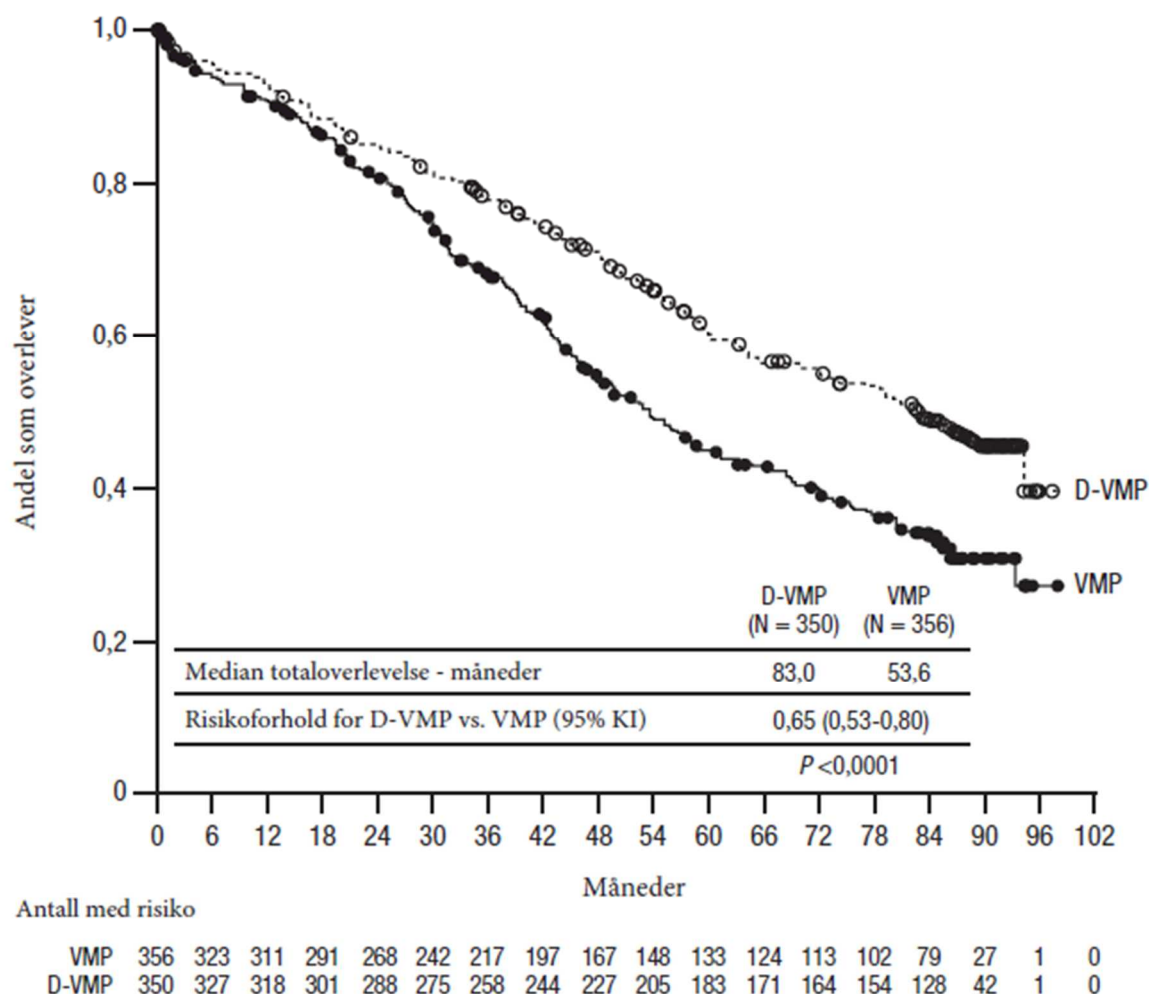
Ved en median oppfølging på 16,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3007 en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen (HR = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65;  $p < 0,0001$ ). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse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

**Figur 9: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3007**



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

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



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 er presentert i tabell 18 nedenfor.

| <b>Tabell 18: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007<sup>a</sup></b> |                        |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
|                                                                               | <b>D-VMP (n = 350)</b> | <b>VMP (n = 356)</b> |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]                                        | 318 (90,9)             | 263 (73,9)           |
| p-verdi <sup>b</sup>                                                          | < 0,0001               |                      |
| Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]                                      | 63 (18,0)              | 25 (7,0)             |
| Komplett respons (CR) [n (%)]                                                 | 86 (24,6)              | 62 (17,4)            |
| Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]                                     | 100 (28,6)             | 90 (25,3)            |
| Partiell respons (PR) [n (%)]                                                 | 69 (19,7)              | 86 (24,2)            |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>c</sup> (%)                                    | 22,3 (18,0, 27,0)      | 6,2 (3,9, 9,2)       |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>d</sup>                                          | 4,36 (2,64, 7,21)      |                      |
| p-verdi <sup>e</sup>                                                          | < 0,0001               |                      |

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

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .

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

<sup>e</sup> p-verdi fra Fishers eksakt test.

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

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

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

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

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

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

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

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

| <b>Tabell 19: Effekteresultater fra studie MMY3006<sup>a</sup></b> |                            |                      |                            |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
|                                                                    | <b>D-VTd<br/>(n = 543)</b> | <b>VTd (n = 542)</b> | <b>p-verdi<sup>b</sup></b> |
| Responsvurdering ved dag 100 etter transplantasjon                 |                            |                      |                            |
| Stringent komplett respons (sCR)                                   | 157 (28,9 %)               | 110 (20,3 %)         | 0,0010                     |
| CR eller bedre (sCR+CR)                                            | 211 (38,9 %)               | 141 (26,0 %)         | < 0,0001                   |

|                                                                     |                   |                  |          |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------|
| Svært god partiell respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)                | 453 (83,4 %)      | 423 (78,0 %)     |          |
| MRD negativitet <sup>c, d</sup> n (%)                               | 346 (63,7 %)      | 236 (43,5 %)     | < 0,0001 |
| 95 % KI (%)                                                         | (59,5 %, 67,8 %)  | (39,3 %, 47,8 %) |          |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>e</sup>                                | 2,27 (1,78, 2,90) |                  |          |
| MRD negativitet i kombinasjon med CR eller bedre <sup>c</sup> n (%) | 183 (33,7 %)      | 108 (19,9 %)     | < 0,0001 |
| 95 % KI (%)                                                         | (29,7 %, 37,9 %)  | (16,6 %, 23,5 %) |          |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>e</sup>                                | 2,06 (1,56, 2,72) |                  |          |

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

<sup>a</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon.

<sup>b</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

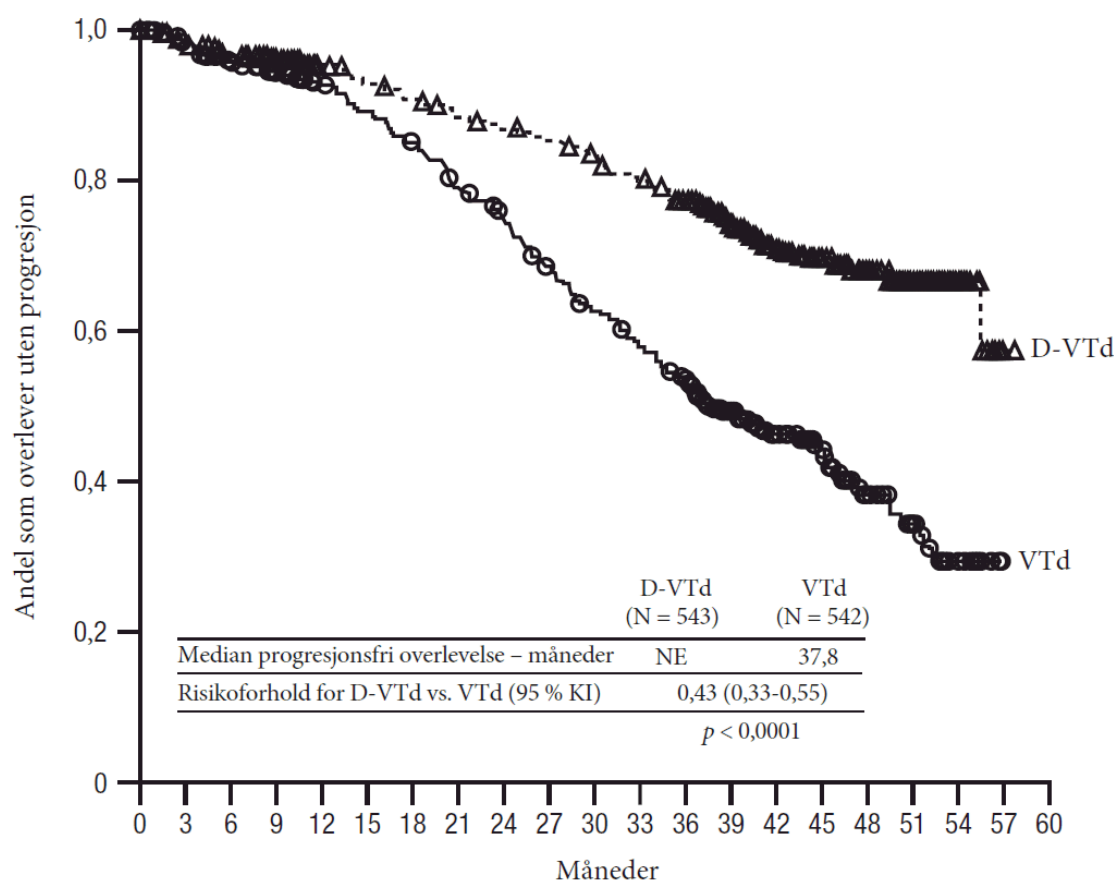
<sup>c</sup> Basert på en grenseverdi på  $10^{-5}$ .

<sup>d</sup> Uavhengig av respons basert på IMWG.

<sup>e</sup> Det brukes et Mantel-Haenszel-estimat for vanlig oddsforhold for stratifiserte tabeller.

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

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



Antall pasienter med risiko

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

### Residiverende/refraktær myelomatose

#### Monoterapi:

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

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

Effektresultater fra den forhåndsdefinerte interimanalysen basert på vurdering av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) er presentert i tabell 20 nedenfor.

| <b>Tabell 20: IRC-vurderte effektresultater for studie MMY2002</b> |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Effektendepunkt</b>                                             | <b>Intravenøs daratumumab<br/>16 mg/kg<br/>n = 106</b> |
| Total responsrate <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]       | 31 (29,2)                                              |
| 95 % KI (%)                                                        | (20,8, 38,9)                                           |
| Stringent komplett respons (sCR) [n (%)]                           | 3 (2,8)                                                |
| Komplett respons (CR) [n]                                          | 0                                                      |
| Svært god partiell respons (VGPR) [n (%)]                          | 10 (9,4)                                               |
| Partiell respons (PR) [n (%)]                                      | 18 (17,0)                                              |
| Klinisk effektrate (ORR+MR) [n (%)]                                | 36 (34,0)                                              |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                          | 7,4 (5,5, NE)                                          |
| Median tid til respons [måneder (variasjon:)]                      | 1 (0,9, 5,6)                                           |

<sup>1</sup> Primært effektendepunkt (kriterier fra *International Myeloma Working Group*).

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

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

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

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

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

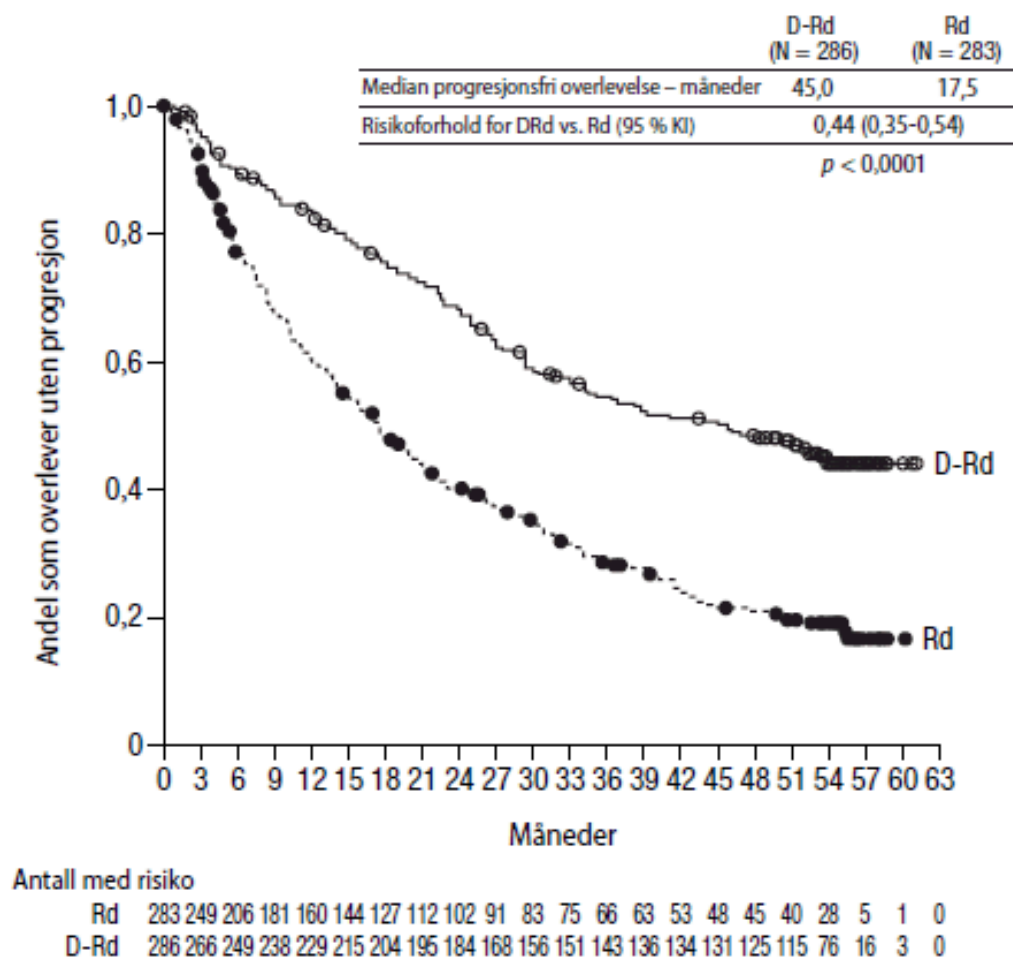
### *Kombinasjonsbehandling med lenalidomid*

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

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

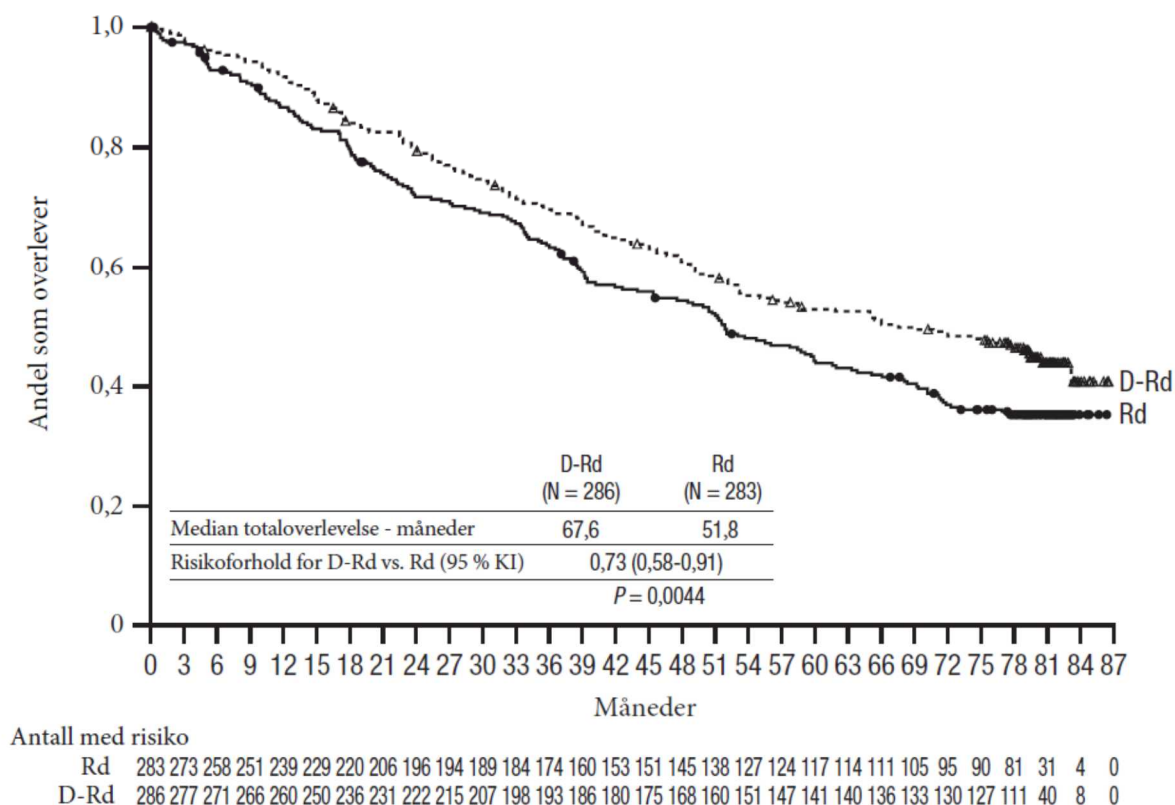
Ved en median oppfølging på 13,5 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3003 en bedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52;  $p < 0,0001$ ). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 55 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % KI: 0,35, 0,54;  $p < 0,0001$ ), som representerer 56 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd (se figur 12).

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



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

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



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 er presentert i tabell 21 nedenfor.

| Tabell 21: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 |                    |                 |
|------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| Antall pasienter med evaluerbar respons                    | DRd (n = 281)      | Rd (n = 276)    |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)                       | 261 (92,9)         | 211 (76,4)      |
| p-verdi <sup>a</sup>                                       | < 0,0001           |                 |
| Stringent komplett respons (sCR)                           | 51 (18,1)          | 20 (7,2)        |
| Komplett respons (CR)                                      | 70 (24,9)          | 33 (12,0)       |
| Svært god partiell respons (VGPR)                          | 92 (32,7)          | 69 (25,0)       |
| Partiell respons (PR)                                      | 48 (17,1)          | 89 (32,2)       |
| Median tid til respons [måneder (95 % KI)]                 | 1,0 (1,0, 1,1)     | 1,3 (1,1, 1,9)  |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                  | NE (NE, NE)        | 17,4 (17,4, NE) |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup> (%)                 | 21,0 (16,4, 26,2)  | 2,8 (1,2, 5,5)  |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>                       | 9,31 (4,31, 20,09) |                 |
| p-verdi <sup>d</sup>                                       | < 0,0001           |                 |

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

<sup>a</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

#### Kombinasjonsbehandling med bortezomib

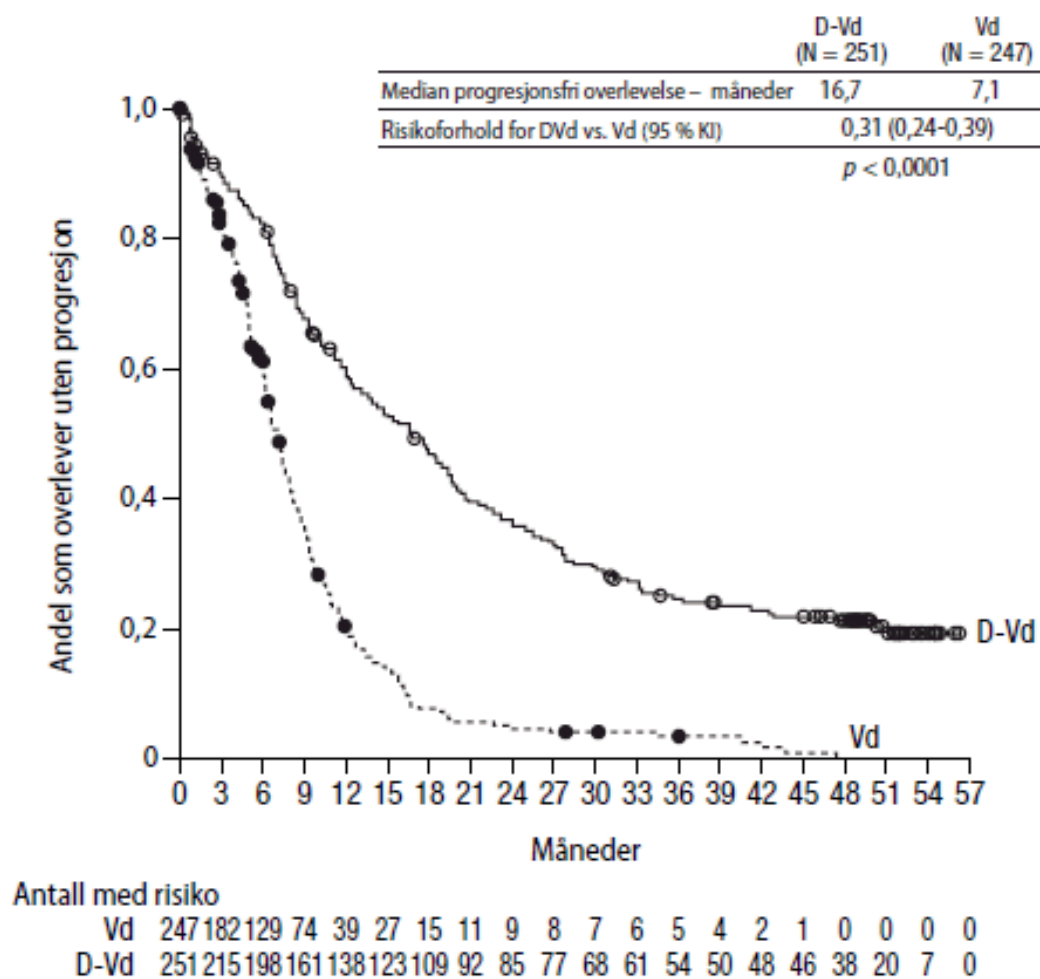
Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med intravenøs daratumumab 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DvD) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved subkutan injeksjon eller intravenøs injeksjon i en dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt

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

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

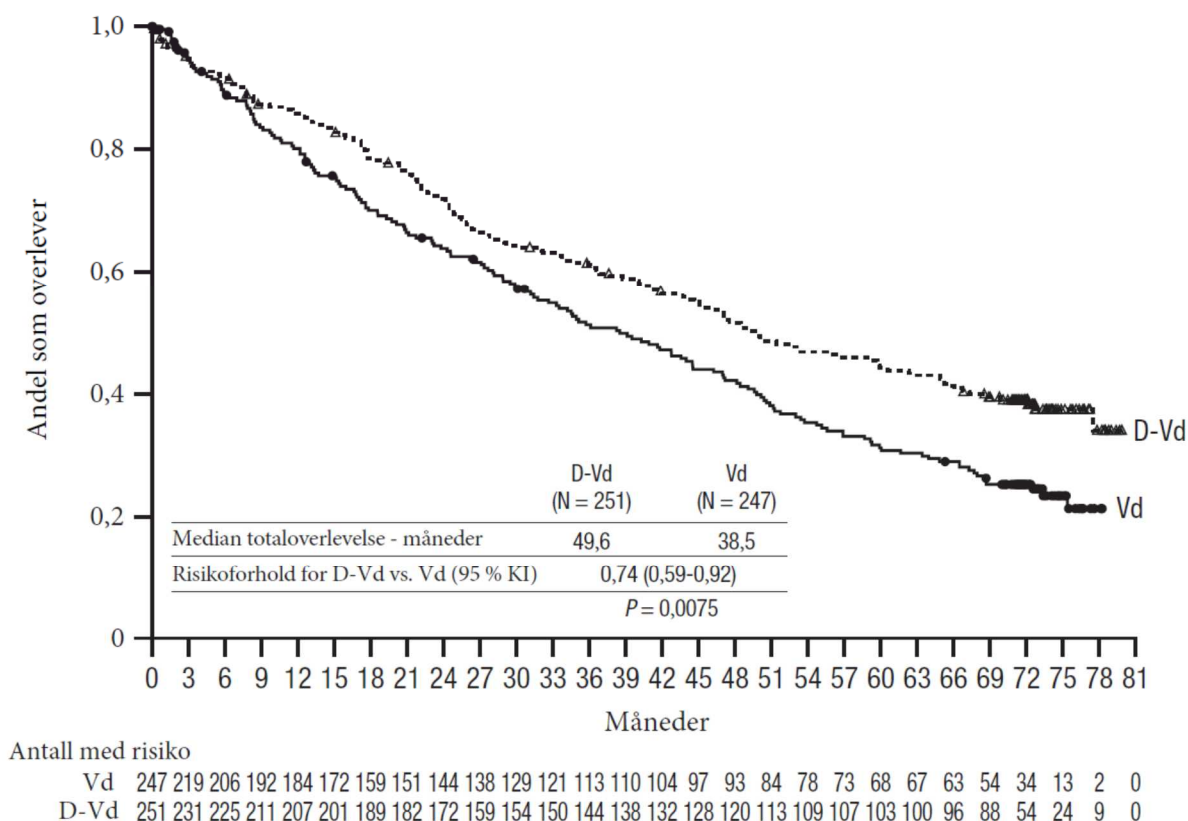
Ved en median oppfølging på 7,4 måneder, viste den primære analysen av PFS i studie MMY3004 en bedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001). Resultater fra en oppdatert PFS-analyse etter en median oppfølging på 50 måneder fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,31 [0,24, 0,39], p-verdi < 0,0001), som representerer 69 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (se figur 14).

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



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

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



Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 er presentert i tabell 22 nedenfor.

| Tabell 22: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 |                       |                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Antall pasienter med evaluerbar respons                    | DVd (n = 240)         | Vd (n = 234)        |
| Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)                       | 199 (82,9)            | 148 (63,2)          |
| p-verdi <sup>a</sup>                                       | < 0,0001              |                     |
| Stringent komplett respons (sCR)                           | 11 (4,6)              | 5 (2,1)             |
| Komplett respons (CR)                                      | 35 (14,6)             | 16 (6,8)            |
| Svært god partiell respons (VGPR)                          | 96 (40,0)             | 47 (20,1)           |
| Partiell respons (PR)                                      | 57 (23,8)             | 80 (34,2)           |
| Median tid til respons [måneder (variasjon:)]              | 0,9 (0,8, 1,4)        | 1,6 (1,5, 2,1)      |
| Median responsvarighet [måneder (95% KI)]                  | NE (11,5, NE)         | 7,9 (6,7, 11,3)     |
| MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup>                     | 8,8 % (5,6 %, 13,0 %) | 1,2% (0,3 %, 3,5 %) |
| Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>                       | 9,04 (2,53, 32,21)    |                     |
| p-verdi <sup>d</sup>                                       | 0,0001                |                     |

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

<sup>a</sup> p-verdi fra Cochran Mantel-Haenszel chi-kvadrat-test.

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-5}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra Fishers eksakt test basert på sannsynlighetforhold.

## Hjertets elektrofysiologi

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

## Pediatrisk populasjon

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

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

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

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

Hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT var aktuelt, var daratumumabeksponeringen i en kombinasjonsstudie med bortezomib, lenalidomid og deksametason (MMY3014) tilsvarende som ved monoterapi, med maksimal  $C_{\text{trough}}$  (syklus 3 dag 1 før dosering) gjennomsnitt  $\pm$  SD på  $526 \pm 209$  mikrogram/ml etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (hver uke i 8 uker, hver andre uke i 16 uker, deretter hver måned).

Hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor ASCT ikke var planlagt som innledende behandling eller hvor ASCT ikke var aktuelt, var daratumumabeksponeringen i en kombinasjonsstudie med bortezomib, lenalidomid og deksametason (MMY3019) tilsvarende som ved monoterapi, med maksimal  $C_{\text{trough}}$  (syklus 3 dag 1 før dosering) gjennomsnitt  $\pm$  SD på  $407 \pm 183$  mikrogram/ml etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (hver uke i 6 uker, hver tredje uke i 18 uker, deretter hver måned).

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

Hos pasienter med ulmende myelomatose med høy risiko for å utvikle myelomatose var daratumumabeksponering i en monoterapistudie (SMM3001) tilsvarende som ved monoterapi for myelomatose, med maksimal  $C_{\text{trough}}$  (syklus 3 dag 1 før dosering) gjennomsnitt  $\pm$  SD på  $654 \pm 243$  mikrogram/ml etter anbefalt administrering av 1 800 mg DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon (hver uke i 8 uker, hver andre uke i 16 uker, deretter hver måned).

### Absorpsjon og distribusjon

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

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

### Metabolisme og eliminasjon

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

Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført med data for DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi og kombinasjonsbehandling i myelomatosestudier, inkludert ulmende myelomatose, og anslått farmakokinetisk eksponering er oppsummert i tabell 23. Daratumumabeksposeringen var tilsvarende hos pasienter behandlet med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon som monoterapi og i kombinasjonsbehandling.

| <b>Tabell 23: Daratumumabeksposering etter administrering av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) eller intravenøs daratumumab (16 mg/kg) monoterapi hos pasienter med myelomatose, inkludert ulmende myelomatose</b> |                                                               |                                                                       |                                                                               |                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Farmakokinetiske parametere</b>                                                                                                                                                                                        | <b>Sykluser</b>                                               | <b>Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil) ved myelomatose</b> | <b>Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil) ved ulmende myelomatose</b> | <b>Intravenøs daratumumab Median (5-; 95-persentil)</b> |
| $C_{trough}$ (mikrogram/ml)                                                                                                                                                                                               | Syklus 1, første ukentlige dose                               | 123 (36; 220)                                                         | 155 (104; 235)                                                                | 112 (43; 168)                                           |
|                                                                                                                                                                                                                           | Syklus 2, siste ukentlige dose (syklus 3 dag 1 $C_{trough}$ ) | 563 (177; 1 063)                                                      | 690 (269; 1 034)                                                              | 472 (144; 809)                                          |
| $C_{max}$ (mikrogram/ml)                                                                                                                                                                                                  | Syklus 1, første ukentlige dose                               | 132 (54; 228)                                                         | 158 (106; 241)                                                                | 256 (173; 327)                                          |
|                                                                                                                                                                                                                           | Syklus 2, siste ukentlige dose                                | 592 (234; 1 114)                                                      | 780 (340; 1 152)                                                              | 688 (369; 1 061)                                        |

|                                                 |                                 |                      |                      |                      |
|-------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| AUC <sub>0-7 dager</sub><br>(mikrogram/ml•døgn) | Syklus 1, første ukentlige dose | 720 (293; 1 274)     | 861 (529; 1 325)     | 1 187 (773; 1 619)   |
|                                                 | Syklus 2, siste ukentlige dose  | 4 017 (1 515; 7 564) | 5 043 (2 242; 7 426) | 4 019 (1 740; 6 370) |

Anslått farmakokinetisk eksponering for 526 pasienter med myelomatose hvor transplantasjon er aktuelt, som fikk DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i kombinasjon med VRd er oppsummert i tabell 24.

| <b>Tabell 24: Daratumumabeksponering etter administrering av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) i kombinasjon med VRd hos pasienter med myelomatose hvor transplantasjon er aktuelt</b> |                                                                      |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Farmakokinetiske parametere</b>                                                                                                                                                            | <b>Sykluser</b>                                                      | <b>Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil)</b> |
| C <sub>trough</sub> (mikrogram/ml)                                                                                                                                                            | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 113 (66; 171)                                         |
|                                                                                                                                                                                               | Syklus 2, siste ukentlige dose (syklus 3 dag 1 C <sub>trough</sub> ) | 651 (413; 915)                                        |
| C <sub>max</sub> (mikrogram/ml)                                                                                                                                                               | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 117 (67; 179)                                         |
|                                                                                                                                                                                               | Syklus 2, siste ukentlige dose                                       | 678 (431; 958)                                        |
| AUC <sub>0-7 dager</sub><br>(mikrogram/ml•døgn)                                                                                                                                               | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 643 (322; 1 027)                                      |
|                                                                                                                                                                                               | Syklus 2, siste ukentlige dose                                       | 4 637 (2 941; 6 522)                                  |

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

| <b>Tabell 25: Daratumumabeksponering etter administrering av DARZALEX subkutan formulering (1 800 mg) hos pasienter med AL amyloidose</b> |                                                                      |                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Farmakokinetiske parametere</b>                                                                                                        | <b>Sykluser</b>                                                      | <b>Subkutan daratumumab Median (5-; 95-persentil)</b> |
| C <sub>trough</sub> (mikrogram/ml)                                                                                                        | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 138 (86; 195)                                         |
|                                                                                                                                           | Syklus 2, siste ukentlige dose (syklus 3 dag 1 C <sub>trough</sub> ) | 662 (315; 1 037)                                      |
| C <sub>max</sub> (mikrogram/ml)                                                                                                           | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 151 (88; 226)                                         |
|                                                                                                                                           | Syklus 2, siste ukentlige dose                                       | 729 (390; 1 105)                                      |
| AUC <sub>0-7 dager</sub><br>(mikrogram/ml•døgn)                                                                                           | Syklus 1, første ukentlige dose                                      | 908 (482; 1 365)                                      |
|                                                                                                                                           | Syklus 2, siste ukentlige dose                                       | 4 855 (2 562; 7 522)                                  |

### Spesielle populasjoner

#### *Alder og kjønn*

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

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen formelle studier av DARZALEX subkutan formulering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har blitt utført. Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført basert på tidligere nyrefunksjonsdata fra pasienter med myelomatose som fikk DARZALEX subkutan formulering som monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger hos pasienter med myelomatose eller AL amyloidose. Ingen klinisk

relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og de med normal nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

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

#### *Rase*

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

#### *Kroppsvekt*

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

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

L-metionin

Polysorbat 20 (E432)

Sorbitol (E420)

Vann til injeksjonsvæsker

## **6.2 Uforlikeligheter**

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

## **6.3 Holdbarhet**

### Uåpnet hetteglass

3 år.

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

### Klargjort sprøyte

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

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

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

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

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

### Uåpnet hetteglass

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

### Klargjort sprøyte

Klargjør doseringssprøyten under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Trekk opp 15 ml fra hetteglasset i en sprøyte ved å bruke en 18G-22G overføringsnål med vanlig skråkant for å minimere risikoen for at biter av proppen kommer ned i hetteglasset. Sett nålen inn i hetteglasset med 90 graders vinkel inni ringen på proppen, og minimer antall punkteringer for å forhindre fragmentering av proppen. Inspiser innholdet i sprøyten for å forsikre fravær av partikler, misfarging eller andre fremmede partikler. Etter at DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er overført fra hetteglasset til sprøyten, kan den oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap etterfulgt av opptil 12 timer ved 15 °C - 25 °C og rombelysning (se pkt. 6.3). Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1101/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

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

## **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Cork  
Irland

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

### **• Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

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

**Opplæringsmateriell for helsepersonell og blodbanker**, skal inneholde følgende hovedelementer:

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

**Veiledning for helsepersonell og blodbanker** skal inneholde følgende hovedelementer:

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

**Pasientkortet**, skal inneholde følgende hovedelementer:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
daratumumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1101/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

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

### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
daratumumab

### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

### **8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1101/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

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

Fritatt fra krav om blindeskrift.

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

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

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

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
daratumumab

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Til intravenøs bruk etter fortynning.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

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

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

daratumumab

Til intravenøs bruk etter fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

100 mg/5 ml

400 mg/20 ml

**6. ANNET**

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

DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
daratumumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun til subkutan bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Skal ikke ristes.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1101/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

darzalex

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC  
SN  
NN

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

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

15 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning** daratumumab

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

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot**

##### **Hva DARZALEX er**

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

##### **Hva DARZALEX brukes mot**

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

#### **2. Hva du må vite før du får DARZALEX**

##### **Du skal ikke få DARZALEX**

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

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

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får DARZALEX.

##### Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

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

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

#### Redusert antall blodceller

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

#### Blodoverføring

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

#### Hepatitt B

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

#### **Barn og ungdom**

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

#### **Andre legemidler og DARZALEX**

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

#### **Graviditet**

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

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

#### **Prevensjon**

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

#### **Amming**

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

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

#### **DARZALEX inneholder sorbitol**

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

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

**DARZALEX inneholder polysorbat**

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 20 i hver ml. Dette tilsvarer 2,0 mg per 5 ml hetteglass. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 20 i hver ml. Dette tilsvarer 8,0 mg per 20 ml hetteglass. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

**3. Hvordan DARZALEX gis****Hvor mye gis**

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

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

Når det gis alene gis DARZALEX som følger:

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

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

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

**Hvordan legemidlet gis**

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

**Legemidler som gis under behandling med DARZALEX**

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

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

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

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

**Personer med pustevansker**

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

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

**Dersom du får for mye av DARZALEX**

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

**Dersom du har glemt å møte opp for å få DARZALEX**

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

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

#### 4. Mulige bivirkninger

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

##### **Infusjonsrelaterte reaksjoner**

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

Disse reaksjonene omfatter følgende symptomer:

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

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

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

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

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

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

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

##### **Andre bivirkninger**

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

- feber
- kraftig tretthet (fatigue)
- diaré
- magesmerter
- forstoppelse
- nedsatt matlyst
- søvnvansker
- hodepine
- svimmelhet
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet eller smerter
- høyt blodtrykk
- utslett
- muskelkramper
- hovne hender, ankler eller føtter
- svakhetsfølelse
- smerter i muskler og ledd (inkludert ryggsmarter og brystmuskelsmerter)
- lungeinfeksjon (pneumoni)

- bronkitt
- infeksjon i luftveier – som nese, bihuler eller hals
- lavt antall av røde blodceller som frakter oksygen i blodet (anemi)
- lavt antall av hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner (nøytropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antall av en type blodceller som kalles blodplater som bidrar til blodlevring (trombocytopeni)
- lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi)
- uvanlig følelse i huden (som prikking eller kribling)
- covid-19.

**Vanlige** (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

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

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

- leverbetennelse (hepatitt).

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX**

DARZALEX oppbevares på sykehuset eller legesenteret.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av DARZALEX

- Virkestoff er daratumumab. 1 ml konsentrat inneholder 20 mg daratumumab. 1 hetteglass med 5 ml konsentrat inneholder 100 mg daratumumab. 1 hetteglass med 20 ml konsentrat inneholder 400 mg daratumumab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker (se "DARZALEX inneholder sorbitol" i avsnitt 2).

### Hvordan DARZALEX ser ut og innholdet i pakningen

DARZALEX er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og er en fargeløs til gul væske.

DARZALEX leveres i en eske med 1 hetteglass.

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

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

#### **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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor 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

**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

**Sverige**

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

## **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

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

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

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

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

### Sporbarhet

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **DARZALEX 1 800 mg injeksjonsvæske, oppløsning** daratumumab

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

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

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva DARZALEX er og hva det brukes mot**

##### **Hva DARZALEX er**

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

##### **Hva DARZALEX brukes mot**

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

DARZALEX brukes til voksne som er 18 år eller eldre og har en type blod- og benmargssykdom som kalles "ulmende myelomatose" som kan utvikles til myelomatose.

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

#### **2. Hva du må vite før du får DARZALEX**

##### **Du skal ikke få DARZALEX**

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

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

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du får DARZALEX.

##### Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX gis som en subkutan injeksjon hvor det brukes en liten nål til å injisere legemidlet under huden. Før og etter hver injeksjon kommer du til å få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se "Legemidler som gis under behandling med DARZALEX" i

avsnitt 3). Det er mest sannsynlig at disse reaksjonene oppstår ved første injeksjon, og de fleste reaksjonene oppstår på selve injeksjonsdagen. Dersom du har hatt en infusjonsrelatert reaksjon én gang er det mindre sannsynlig at det skjer igjen. Det kan imidlertid oppstå forsinkede reaksjoner opptil 3-4 dager etter injeksjonen. Legen kan velge å ikke bruke DARZALEX igjen dersom du får en kraftig reaksjon etter injeksjonen.

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

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

#### Redusert antall blodceller

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

#### Blodoverføring

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

#### Hepatitt B

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

#### **Barn og ungdom**

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

#### **Andre legemidler og DARZALEX**

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

#### **Graviditet**

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

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

#### **Prevensjon**

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

#### **Amming**

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

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

**DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder natrium**

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

**DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder sorbitol**

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

**DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon inneholder polysorbat**

Dette legemidlet inneholder 0,4 mg polysorbat 20 i hver ml. Dette tilsvarer 6,0 mg per 15 ml hetteglass. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

### 3. Hvordan DARZALEX gis

**Hvor mye gis**

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

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

DARZALEX gis vanligvis som følger:

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

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

**Hvordan legemidlet gis**

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

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

Legen vil bestemme om du eller din omsorgsperson kan injisere DARZALEX etter riktig opplæring.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller sykepleier har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker. Snakk med lege eller apotek hvis du ikke føler deg bra. Snakk med lege om når du skal ha injeksjoner og oppfølgingstimer.

**Legemidler som gis under behandling med DARZALEX**

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

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

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

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

### **Personer med pustevansker**

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

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

### **Dersom du får for mye av DARZALEX**

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

### **Dersom du har glemt å møte opp for å få DARZALEX**

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Infusjonsrelaterte reaksjoner**

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

Disse reaksjonene omfatter følgende symptomer:

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

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

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

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

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

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

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

### **Reaksjoner på injeksjonsstedet**

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

## **Andre bivirkninger**

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

- feber
- kraftig tretthet (fatigue)
- diaré
- forstoppelse
- magesmerter
- nedsatt matlyst
- søvnvansker
- hodepine
- nerveskade som kan medføre prikking, nummenhet eller smerter
- utslett
- muskelkramper
- muskel- og ledd smerter (omfatter rygg smerter og smerter i brystmuskelen)
- hovne hender, ankler eller føtter
- svakhetsfølelse
- lungeinfeksjon (pneumoni)
- bronkitt
- infeksjon i luftveier – som nese, bihuler eller hals
- lavt antall av røde blodceller som frakter oksygen i blodet (anemi)
- lavt antall av hvite blodceller som bidrar til å bekjempe infeksjoner (nøytropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antall av en type blodceller som kalles blodplater som bidrar til blodlevring (trombocytopeni)
- lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi)
- covid-19.

**Vanlige** (kan ramme inntil 1 av 10 personer):

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

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

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

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer DARZALEX**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av DARZALEX**

- Virkestoff er daratumumab. 1 ml oppløsning inneholder 120 mg daratumumab. 1 hetteglass med 15 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 1 800 mg daratumumab.
- Andre innholdsstoffer er rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20), L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 20 (E432), sorbitol (E420) og vann til injeksjonsvæsker (se "DARZALEX inneholder natrium og sorbitol" i avsnitt 2).

### **Hvordan DARZALEX ser ut og innholdet i pakningen**

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

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

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgia

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

### **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

**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  
Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**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

**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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert****Andre informasjonskilder**

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

-----  
Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal administreres av helsepersonell.

For å hindre feilbehandling er det viktig å sjekke hetteglassetiketten for å sikre at riktig formulering (intravenøs eller subkutan formulering) og dose gis til pasienten som foreskrevet. DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal kun gis ved subkutan injeksjon, med angitt dosering. DARZALEX subkutan formulering er ikke beregnet til intravenøs administrering.

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

- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon er forlikelig med sprøytemateriell av polypropylen og polyetylen, infusjonssett til subkutan bruk av polypropylen, polyetylen og polyvinylklorid (PVC) samt overførings- og injeksjonsnåler av rustfritt stål.
- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal være en klar til opaliserende og fargeløs til gul oppløsning. Skal ikke brukes hvis det foreligger ugjennomskinnelige partikler, misfarging eller andre fremmedpartikler.
- Ta hetteglasset med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon ut av kjøleskapet (2 °C - 8 °C) og la det oppnå omgivelsestemperatur (15 °C - 30 °C). Uåpnet hetteglass kan oppbevares ved omgivelsestemperatur og rombelysning i maksimalt 24 timer i originalpakningen for å beskytte mot lys. Unngå direkte sollys. Skal ikke ristes.
- Klargjør doseringssprøyten under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Trekk opp 15 ml fra hetteglasset i en sprøyte ved å bruke en 18G-22G overføringsnål med vanlig skråkant for å minimere risikoen for at biter av proppen kommer ned i hetteglasset. Sett nålen inn i hetteglasset med 90 graders vinkel inni ringen på proppen, og minimer antall punkteringer for å forhindre fragmentering av proppen. Inspiser innholdet i sprøyten for å forsikre fravær av partikler, misfarging eller andre fremmede partikler.
- For å unngå tilstopping av nålen, fest den hypoderme injeksjonsnålen eller det subkutane infusjonssettet til sprøyten umiddelbart før injeksjon.

**Oppbevaring av klargjort sprøyte**

- Dersom sprøyten inneholdende DARZALEX ikke brukes umiddelbart, kan DARZALEX-oppløsningen oppbevares i opptil 24 timer i kjøleskap etterfulgt av opptil 12 timer ved

15 °C - 25 °C og rombelysning. Dersom det oppbevares i kjøleskap, la oppløsningen oppnå omgivelsestemperatur før administrering.

#### Administrasjon

- Injiser 15 ml DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon i abdomens subkutane vev ca. 7,5 cm til høyre eller venstre for navlen over ca. 3-5 minutter. Ikke injiser DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon andre steder på kroppen, da ingen data foreligger.
- Injeksjonsstedet skal varieres ved påfølgende injeksjoner.
- DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal aldri injiseres i områder hvor huden er rød, øm, hard eller har blåmerker eller arr.
- Ta pause eller reduser injeksjonshastigheten dersom pasienten får smerter. Dersom smerten ikke lindres ved reduksjon av injeksjonshastigheten, kan det velges et nytt injeksjonssted på motsatt side av abdomen for å gi resten av dosen.
- Under behandling med DARZALEX oppløsning til subkutan injeksjon skal det ikke administreres andre legemidler til subkutan bruk på samme sted som DARZALEX.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### Sporbarhet

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

**Påfølgende informasjon er bare beregnet for pasienter og omsorgspersoner:  
Bruksanvisning**

Helsepersonell vil gi de første injeksjonene med DARZALEX subkutan (under huden), heretter kalt DARZALEX. Deretter kan du og legen bestemme at du eller en omsorgsperson kan injisere DARZALEX. Hvis dette blir aktuelt, vil du eller en omsorgsperson få opplæring fra helsepersonell i hvordan man klargjør og injiserer DARZALEX. Snakk med lege hvis du har noen spørsmål om å sette en injeksjon på deg selv.

### Oppbevaring

#### Oppbevaring av uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Når hetteglasset med DARZALEX er tatt ut av kjøleskapet skal det **ikke** settes tilbake i kjøleskapet.

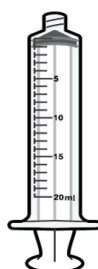
**Oppbevares utilgjengelig for barn.**

### Utstyr

#### Du trenger:



**Hetteglass med  
legemiddel  
(inneholder 16,6 ml)**



**Luer  
Lock  
sprøyte**



**20 mm  
hetteglassadapter  
i steril blister**



**Luer Lock 25G  
subkutan  
injeksjonssett**

#### Du trenger også:

- Antiseptiske tørk
- Bomullsdott eller gasbind
- Hansker
- Plaster
- Beholder for skarpe gjenstander
- Kirurgisk tape

## 1. Inspiser esken og sjekk hetteglasset



### La legemidlet oppnå romtemperatur

Ta esken med hetteglasset ut av kjøleskapet.

Sjekk esken med hetteglasset for å forsikre at det ikke har gått ut på dato.

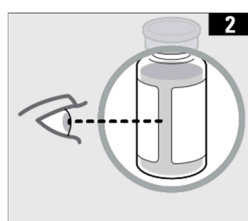
**Ikke** bruk legemidlet hvis det har gått ut på dato.

La esken med hetteglasset stå i ca. 30 minutter.

Dette vil la væsken oppnå en behagelig temperatur for injeksjonen (romtemperatur).

Unngå direkte sollys.

**Ikke** rist esken med hetteglasset.



### Sjekk væsken i hetteglasset

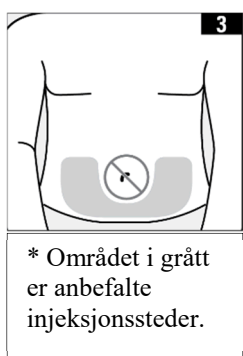
Ta hetteglasset ut av esken.

**Ikke** rist hetteglasset.

Væsken i hetteglasset skal være klar og fargeløs til lys gul.

**Ikke** bruk det hvis væsken er misfarget eller uklar eller inneholder fremmedpartikler, og kontakt helsepersonell for hjelp.

## 2. Klargjør til injeksjon



### Velg et injeksjonssted på buken

DARZALEX gis ved injeksjon under huden (subkutan).

Injiser på magen (buken) **minst 7,5 cm fra navlen**.

Bruk forskjellige injeksjonssteder til hver injeksjon.

**Ikke** injiser i hud som er øm, har blåmerker, er rød, flasser, er tykk eller hard. Unngå områder med arr eller strekkmerker.



### Vask hendene og ta på hansker

Vask hendene svært grundig med såpe og varmt vann.

Ta på hansker. Behold hanskene på til dosen er injisert og utstyret er kastet.

### 3. Klargjør hetteglass og sprøyte



#### Fjern lokket

Løft det tynne grå lokket opp for å fjerne den fra toppen av hetteglasset.

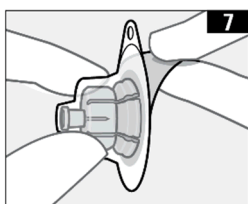
**Ikke** fjern gummiproppen.



#### Vask gummiproppen

Vask gummiproppen med et antiseptisk tørk.

Sett hetteglasset på en jevn overflate.



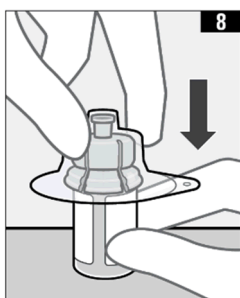
#### Klargjør hetteglassadapteren

Hold den sterile blisteren som vist.

Dra av og fjern papirbaksiden.

**Ikke** ta på hetteglassadapteren på noe tidspunkt.

Dette kan føre til kontaminering.



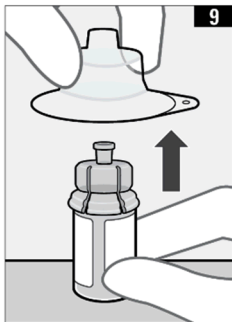
#### Koble hetteglassadapteren til hetteglasset

Plasser hetteglasset på en jevn overflate og hold i nedre del.

Sentrer hetteglassadapteren over den grå gummiproppen.

Trykk hetteglassadapteren rett ned på toppen av hetteglasset til den klikker trygt på plass.

**Ikke** fest hetteglassadapteren i en skrå vinkel, da dette kan føre til lekkasje ved overføring til sprøyten.



### **Fjern den sterile blisteren**

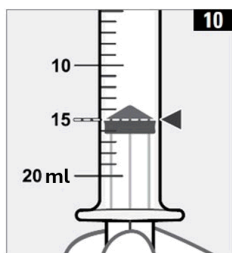
**Ikke** fjern den sterile blisteren fra hetteglassadapteren før du er klar til å feste sprøyten til hetteglassadapteren.

Hold hetteglasset vertikalt for å unngå lekkasje.

Hold nederst på hetteglasset og løft av den sterile blisteren for å fjerne den.

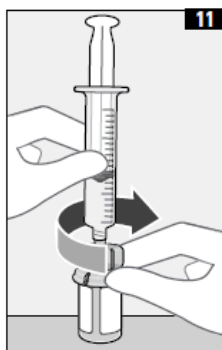
**Ikke** berør den eksponerte åpningen på hetteglassadapteren.

Dette kan føre til kontaminering.



### **Fyll sprøyten med luft**

Trekk stempelet ned til den øverste linjen på det svarte gummistempelet er på linje med 15 ml-markøren (se bilde).

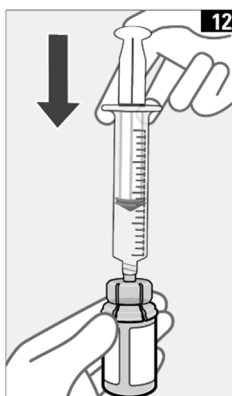


### **Koble sprøyten til hetteglassadapteren**

Hold fast nederst på hetteglassadapteren.

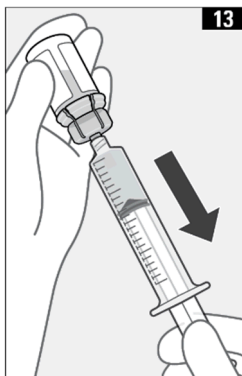
Fest sprøyten til hetteglassadapteren ved å skru sprøytetuppen på hetteglassadapteren med urviseren.

**Ikke** stram til for hardt.



### **Injiser all luft inn i hetteglasset**

Injiser all luft fra sprøyten inn i hetteglasset. Dette vil gjøre det enklere å overføre væsken fra hetteglasset til sprøyten.



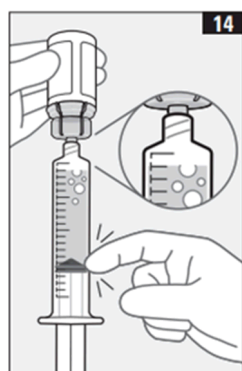
### 13 Overfør all væske fra hetteglasset til sprøyten

Snu hetteglasset og sprøyten opp ned.

Ta et godt grep i hetteglasset og sprøyten, og trekk deretter sprøytstempelet ned for å overføre **all** væske til sprøyten.

Fordi legemidlet er tyktflytende, kan du merke motstand ved overføring fra hetteglasset til sprøyten.

Sjekk at hetteglasset er tomt.



### 14 Fjern eventuelle luftlommer eller luftbobler

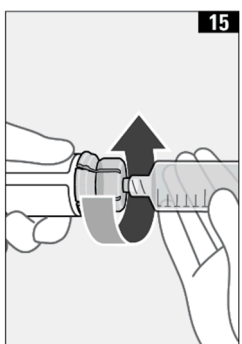
Hold sprøyten slik at den peker oppover.

Knips lett på siden av sprøyten til luftboblene når toppen.

Trykk stempelet opp til luftboblene er presset ut av sprøyten og tilbake i hetteglasset.

Sjekk om det fortsatt er luftlommer eller bobler.

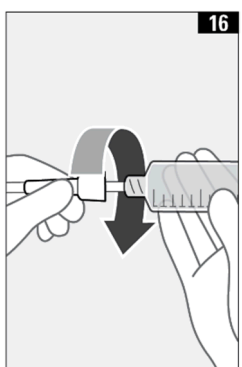
Gjenta trinnene om nødvendig.



### 15 Fjern sprøyten fra hetteglassadapteren

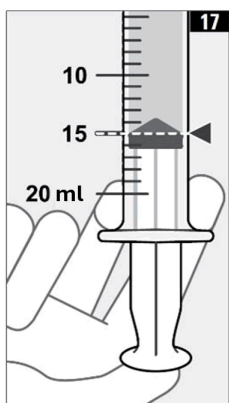
Når all væske er overført til sprøyten og luftboblene er fjernet, skru sprøyten forsiktig av hetteglassadapteren. Det kan være en liten mengde væske i hetteglasset, dette er normalt.

Se trinn for Avfallshåndtering for hvordan du skal kaste hetteglasset med hetteglassadapteren i en beholder for skarpe gjenstander.



### 16 Fest sprøyten til subkutan injeksjonssett

Vri for å feste Luer Lock 25G subkutan injeksjonssett til sprøyten.



#### Trykk sprøytstempelet opp til 15 ml

**Ikke** fjern beskyttelseshetten fra nålen.

Hold nålen over en beholder for skarpe gjenstander eller engangskopp for å samle opp væske fra nålen.

Hold sprøyten med tuppen pekende opp.

Trykk sakte på stempelet til den øverste linjen på det svarte gummistempelet er på linje med 15 ml-markøren **for å stille inn en 15 ml dose.**

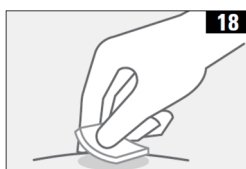
**Ikke** trykk stempelet forbi 15 ml, da vil du ikke få full dose.

Du vil se væske komme ut av nålen. Dette er normalt.

Kast væsken i henhold til lokale forskrifter.

Legg sprøyten på en jevn overflate.

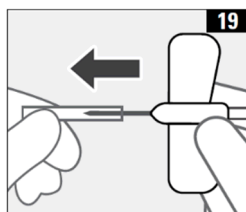
### 4. Injiser legemidlet



#### Vask injeksjonsstedet på buken

Tørk av det valgte injeksjonsstedet med et antiseptisk tørk og la det tørke.

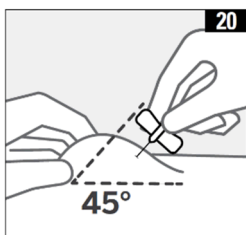
**Ikke** berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.



#### Fjern nålens beskyttelseshette

Fjern beskyttelseshetten fra nålen på subkutan injeksjonssett ved å trekke den rett av.

**Ikke** berør nålen, og ikke la den berøre noe.



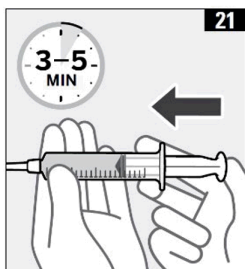
#### Klem sammen huden og stikk nålen inn

Klem forsiktig sammen den rengjorte huden på injeksjonsstedet.

Stikk nålen inn i hudfolden i en vinkel på omtrent 45 grader i forhold til magen (buen).

Slipp hudfolden.

Du kan feste nålen til injeksjonsstedet med kirurgisk tape.

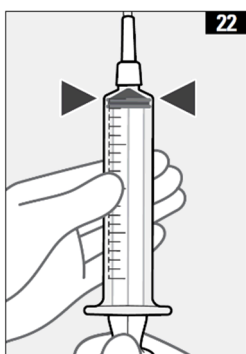


### **Injiser en dose på 15 ml**

Trykk jevnt på stempelet inntil hele dosen er frigitt fra sprøyten. Dette skal ta omtrent 3 til 5 minutter.

Du kan merke motstand når du trykker på stempelet. Dette er normalt. Fortsett å trykke stempelet sakte inn.

Hvis du kjenner smerte på injeksjonsstedet, ta pause eller reduser injeksjonshastigheten. Hvis smerten vedvarer, avbryt injeksjonen og kontakt helsepersonell.



### **Sjekk at dosen er fullført**

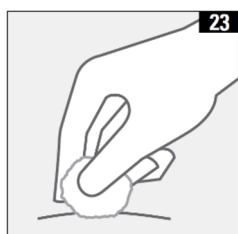
Etter 3 til 5 minutter, sjekk at stempelet er trykket helt inn i sprøytesylindren.

Dette betyr at dosen er fullført.

Hvis stempelet ikke er helt innerst i sprøytesylindren, fortsett å trykke til dosen er fullført.

Etter at du har gitt hele dosen, fjern forsiktig nålen på subkutan injeksjonssett fra injeksjonsstedet.

**Ikke** sett hetten tilbake på nålen.



### **Etter injeksjonen**

Det kan være en liten mengde væske på injeksjonsstedet.

Dette er normalt.

Du kan forsiktig presse en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.

**Ikke** gni huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke til injeksjonsstedet med et plaster om nødvendig.



### **Avfallshåndtering**

**Ikke** sett hetten tilbake på nålen før den kastes.

Brukt sprøyte, subkutan injeksjonssett og hetteglass med hetteglassadapter skal plasseres i en beholder for skarpe gjenstander, slik som en kanylebeholder.

Kast beholderen for skarpe gjenstander i henhold til lokale retningslinjer.

Antiseptiske tørk og annet utstyr kan kastes i vanlig avfall.