

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

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

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistof mod CD38-antigen, fremstillet i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesiske hamstere) med rekombinant DNA-teknologi.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er farveløs til gul.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

DARZALEX er indiceret:

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

### **4.2 Dosering og administration**

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

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

## Dosering

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

Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 1.

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

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24 <sup>a</sup>	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

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

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

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

Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 2.

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

Uger	Skema
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 54 <sup>a</sup>	hver tredje uge (i alt 16 doser)
Uge 55 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 55.

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

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

Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 3.

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

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

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 1 efter genopstart af behandlingen efter ASCT.

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

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

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

Den anbefalede dosis er 16 mg DARZALEX pr. kg legemsvægt administreret som intravenøs infusion i henhold til doseringsskemaet i tabel 4.

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

Uger	Skema
Uge 1 til 9	ugentligt (i alt 9 doser)
Uge 10 til 24 <sup>a</sup>	hver tredje uge (i alt 5 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 10.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

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

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

*Infusionshastigheder*

Efter fortynding skal DARZALEX-infusionsvæske administreres intravenøst med den initiale infusionshastighed, der er anført i tabel 5 nedenfor. Infusionshastigheden bør kun overvejes at blive øget til næste trin ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner.

For at lette administrationen kan den første ordinerede dosis på 16 mg/kg i uge 1 fordeles på to på hinanden følgende dage, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Se tabel 5 nedenfor.

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

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

- 
- <sup>a</sup> Trinvis forøgelse af infusionshastigheden bør kun overvejes ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er).
- <sup>b</sup> Der bør kun anvendes et fortyndingsvolumen på 500 ml for 16 mg/kg dosen ved fravær af IRR'er i den foregående uge. Ellers skal der anvendes et fortyndingsvolumen på 1.000 ml.
- <sup>c</sup> Der bør kun anvendes en modificeret initialhastighed (100 ml/time) ved efterfølgende infusioner (dvs. uge 3 og derefter) ved fravær af IRR'er ved de foregående infusioner. Ellers fortsættes der med instruktionerne i tabellen for infusionshastigheden for uge 2.

### *Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner*

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

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

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

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

### *Glemte doser*

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

### *Dosisjustering*

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

### Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

#### *Lægemidler før infusion*

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

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

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

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

#### *Lægemidler efter infusion*

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

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

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

#### *Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus*

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

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

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

##### *Nedsat leverfunktion*

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

##### *Ældre*

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

##### *Pædiatrisk population*

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

#### Administration

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

#### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

##### Sporbarhed

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

##### Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

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

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

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

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

##### Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan potentielt inducere neutropeni og trombocytopeni induceret af baggrundsterapien (se pkt. 4.8).

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

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

Daratumumab binder til CD38, der findes i lavt niveau på erythrocytter, hvilket kan medføre en positiv indirekte Coombs test. Det daratumumab-medierede positive resultat af en indirekte Coombs test kan være ved i op til 6 måneder efter den sidste daratumumab-infusion. Det skal bemærkes, at

daratumumab bundet til erythrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum. Påvisning af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.

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

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

#### Interferens med bestemmelse af komplet respons

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

#### Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om reaktivering af hepatitis B-virus, herunder dødelige tilfælde, hos patienter i behandling med DARZALEX. Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med DARZALEX.

Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med DARZALEX og i mindst seks måneder efter seponering. Sådanne patienter skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Det skal overvejes at konsultere en hepatitisekspert, hvis dette er klinisk relevant.

Behandlingen med DARZALEX skal seponeres hos patienter, der oplever reaktivering af HBV under behandlingen, og passende behandling iværksættes. Hos patienter med tilstrækkeligt velkontrolleret reaktivering af HBV skal genopstart af behandlingen med DARZALEX drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

#### Hjælpemidler

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

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

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

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

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



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

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

#### Interferens med serumproteinelektroforese- og immunfikseringstest

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertile kvinder/antikonception

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

#### Graviditet

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

#### Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad ( $\geq 20$  % patienter) var IRR'er, træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, pyrex, dyspnø, hoste, neutropeni, trombocytopeni, anæmi, perifert ødem, asteni, perifer sensorisk neuropati og infektion i øvre luftveje. Alvorlige bivirkninger var sepsis, pneumoni, bronchitis, infektion i øvre luftveje, pulmonalt ødem, influenza, pyrex, dehydrering, diarré og atrieflimren.

### Bivirkninger i tabelform

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

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

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

Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

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

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion i øvre luftveje <sup>a</sup>	Meget almindelig	41	3
	Bronchitis <sup>a</sup>		17	2
	Pneumoni <sup>a</sup>		16	10
	Urinvejsinfektion	Almindelig	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis <sup>a</sup>		4	4
	Cytomegalovirus-infektion <sup>a</sup>		1	< 1*
	COVID-19 <sup>d</sup>		7	4
	Reaktivering af hepatitis B-virus <sup>b</sup>	Ikke almindelig	-	-
<b>Blod og lymfesystem</b>	Neutropeni <sup>a</sup>	Meget almindelig	44	39
	Trombocytopeni <sup>a</sup>		31	19
	Anæmi <sup>a</sup>		27	12
	Lymfopeni <sup>a</sup>		14	11
	Leukopeni <sup>a</sup>		12	6
<b>Immunsystemet</b>	Hypo-gammaglobulinæmi <sup>a</sup>	Almindelig	3	< 1*
	Anafylaktisk reaktion <sup>b</sup>	Sjælden	-	-

<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit	Meget almindelig	12	1
	Hyperglykæmi	Almindelig	7	3
	Hypokalcæmi		6	1
	Dehydrering		3	1*
<b>Nervesystemet</b>	Perifer sensorisk neuropati	Meget almindelig	32	3
	Hovedpine		12	< 1*
	Paræstesi		11	< 1
	Synkope	Almindelig	2	2*
<b>Hjerte</b>	Atrieflimren	Almindelig	4	1
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hypertension <sup>a</sup>	Meget almindelig	10	5
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Hoste <sup>a</sup>	Meget almindelig	25	< 1*
	Dyspnø <sup>a</sup>		21	3
	Pulmonalt ødem <sup>a</sup>	Almindelig	1	< 1
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Forstoppelse	Meget almindelig	33	1
	Diarré		32	4
	Kvalme		26	2*
	Opkastning		16	1*
	Pancreatitis <sup>a</sup>	Almindelig	1	1
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Rygsmærter	Meget almindelig	18	2
	Muskelspasmer		14	< 1*
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed	Meget almindelig	26	4
	Perifert ødem <sup>a</sup>		26	1
	Pyrexia		23	2
	Asteni		21	2
	Kulderystelser	Almindelig	9	< 1*
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelateret reaktion <sup>c</sup>	Meget almindelig	40	4

\* Ingen grad 4.

<sup>a</sup> Angiver gruppering af termer.

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

<sup>c</sup> Infusionsrelateret reaktion omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til infusion, se nedenfor.

<sup>d</sup> Incidensen er baseret på en undergruppe af patienter, der fik mindst én dosis af forsøgslægemidlet den 1. februar 2020 eller derefter (starten af COVID-19-pandemien) fra studie MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)

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

Mediantiden til indtræden af en reaktion var 1,5 timer (interval: 0 til 72,8 timer). I 36 % af tilfældene blev infusionen ændret som følge af en reaktion. Den mediane infusionsvarighed for 16 mg/kg infusioner i uge 1 og uge 2 og efterfølgende infusioner var henholdsvis ca. 7, 4 og 3 timer.

Svære IRR'er inkluderede bronkospasme, dyspnø, larynxødem, lungeødem, okulære bivirkninger (herunder choroidal effusion, akut myopi og akut snærvinklet glaukom), hypoxi og hypertension. Andre IRR'er omfattede tilstoppet næse, hoste, kulderystelser, irritation i svælget, sløret syn, opkastning og kvalme (se pkt. 4.4).

Når dosering af DARZALEX blev afbrudt i forbindelse med ASCT (studie MMY3006) i et median antal måneder på 3,75 (interval: 2,4; 6,9), var forekomsten af infusionsrelaterede reaktioner efter genopstart af DARZALEX 11 % efter den første infusion efter ASCT.

Infusionshastigheden/fortyndingsvolumen anvendt ved genopstart, var den samme, som blev anvendt efter den sidste infusion af DARZALEX inden afbrydelse på grund af ASCT. De infusionsrelaterede

reaktioner, der forekom ved genopstart af DARZALEX efter ASCT var konsistente med hensyn til symptomer og sværhedsgrader (grad 3/4: < 1 %) som blev rapporteret i tidligere studier ved infusioner i uge 2 eller senere.

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

### *Infektioner*

Hos patienter, som fik DARZALEX som kombinationsbehandling, blev der rapporteret infektioner af grad 3 eller 4 som følger:

Studier med patienter med recidiverende/refraktær sygdom: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %.

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

Pneumoni var den hyppigst rapporterede svære (grad 3 eller 4) infektion på tværs af studierne. I aktivt kontrollerede studier forekom seponering af behandlingen som følge af infektioner hos 1-4 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang var primært som følge af pneumoni og sepsis.

Hos patienter, som fik kombinationsterapi med DARZALEX, blev infektioner (grad 5) med dødelig udgang rapporteret som følger:

Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

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

Forklaring: D = daratumumab, Vd = bortezomib-dexamethason, Rd = lenalidomid-dexamethason, Pd = pomalidomid-dexamethason, VMP = bortezomib-melphalan-prednison, VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason.

### *Hæmolyse*

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

### Andre særlige populationer

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

### *Ældre patienter*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomer og tegn

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, CD38 (differentierings klynge 38) hæmmer, ATC-kode: L01FC01.

### Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på højt niveau på overfladen af myelomatose-tumorceller og på forskellige niveauer på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.

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

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

### Farmakodynamisk virkning

#### *NK- (naturlige dræberceller)-celletal og T-celletal*

NK-celler vides at udtrykke høje niveauer af CD38 og er følsomme for daratumumab-medieret celledødelig. Der blev observeret fald i absolutte tal og procentdele af det samlede antal NK-celler (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) og aktiverede NK-celler (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>dim</sup>) i perifert fuldblod og knoglemarv ved behandling med daratumumab. Niveauerne af NK-celler ved *baseline* viste dog ingen forbindelse med klinisk respons.

## Immunogenicitet

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

## Klinisk virkning og sikkerhed

### *Nydiagnosticeret myelomatose*

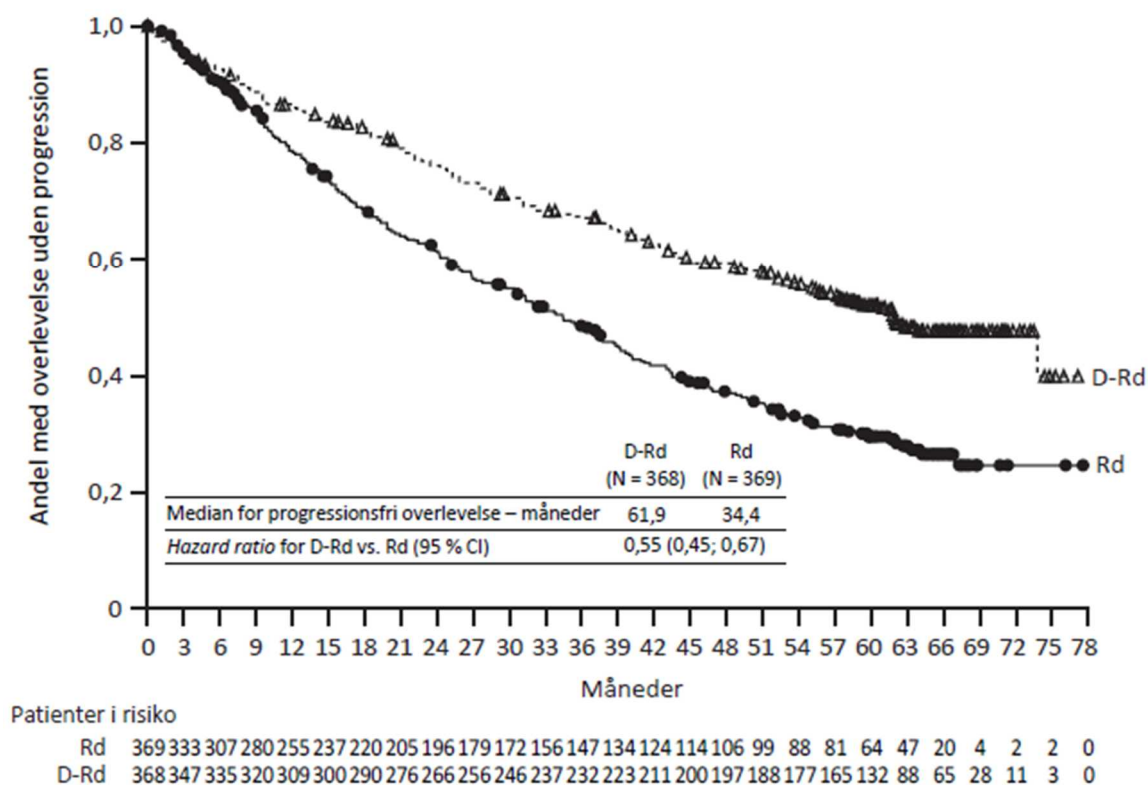
#### *Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation*

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

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

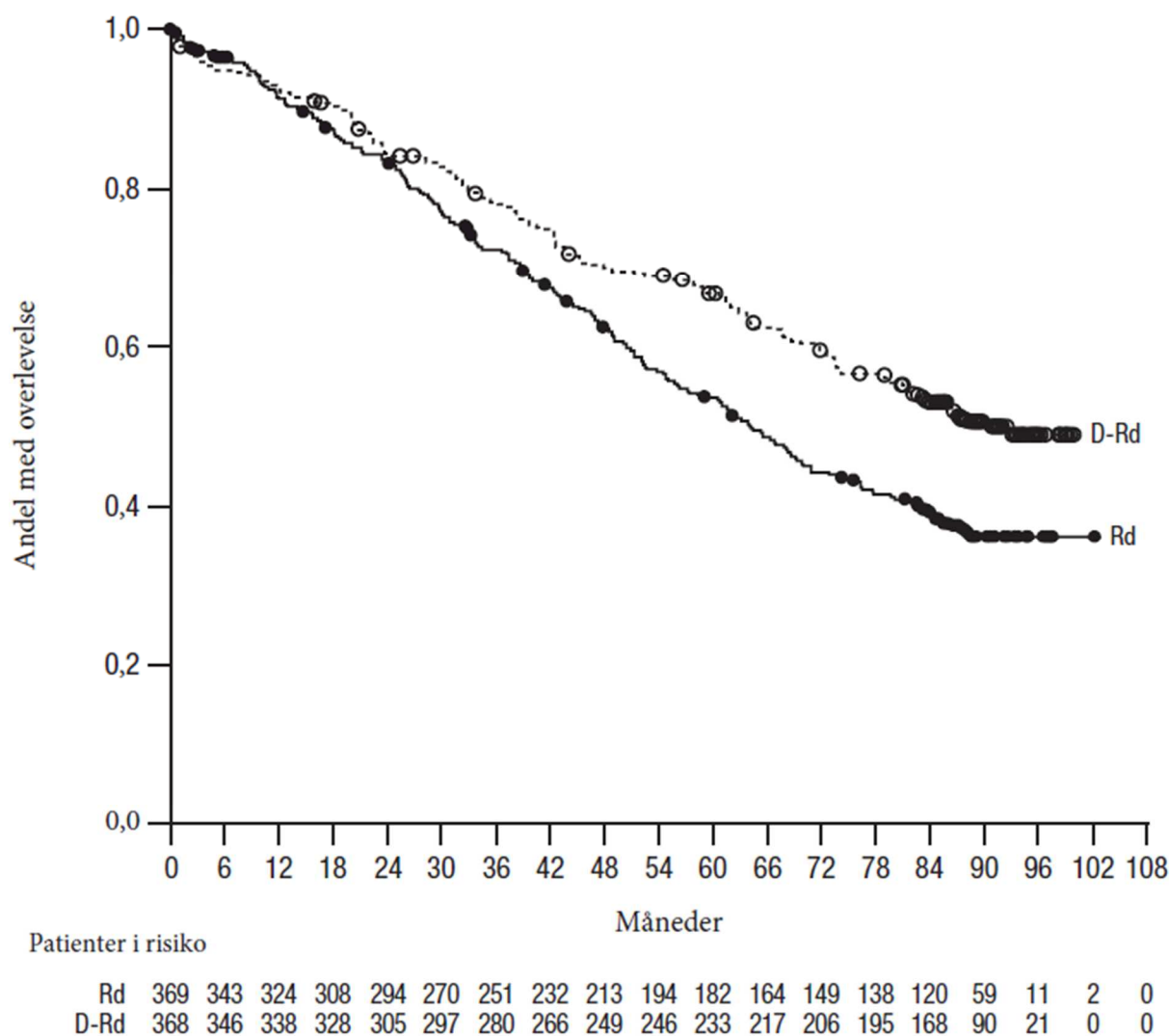
Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73;  $p < 0,0001$ ), hvilket repræsenterede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

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



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

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 7 nedenfor.

**Tabel 7: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008<sup>a</sup>**

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



---

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på 10<sup>-5</sup>.

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

<sup>e</sup> p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

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

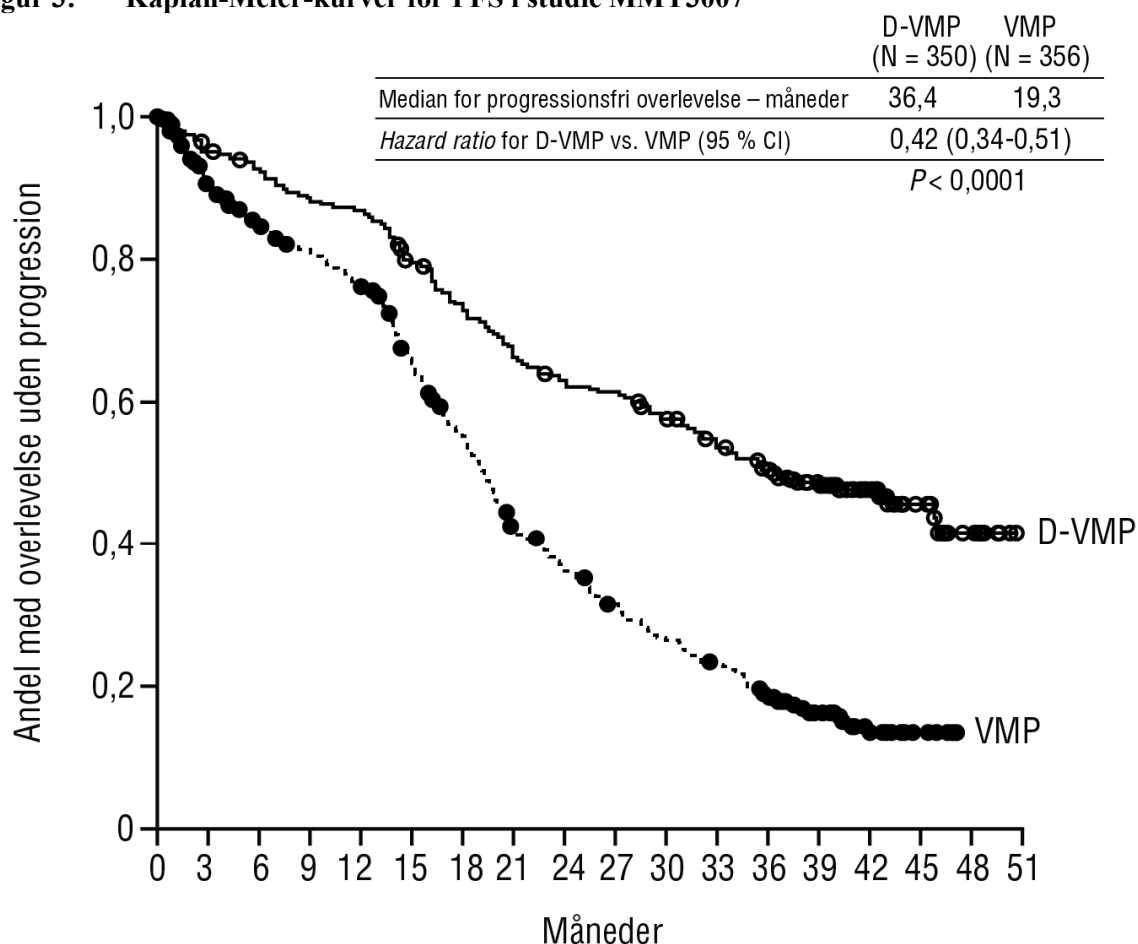
### *Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation*

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

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

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

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

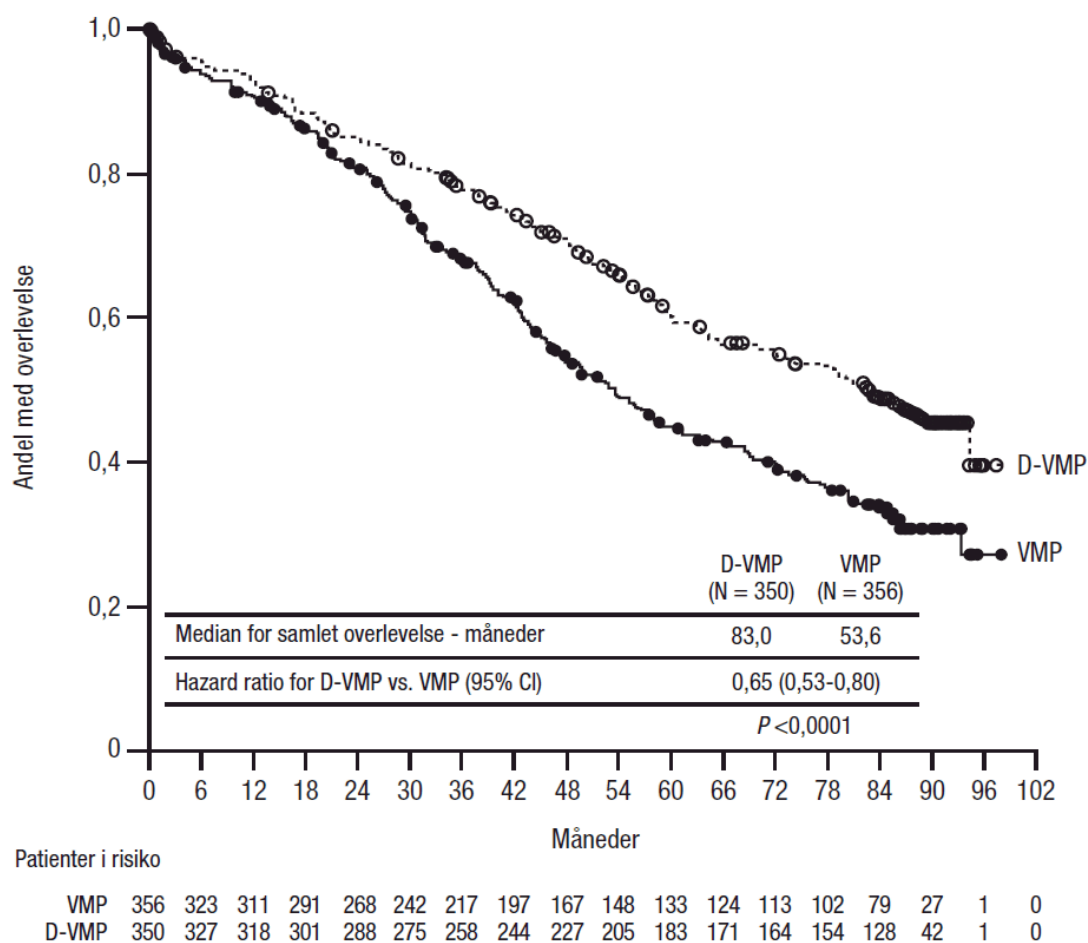


#### Patienter i risiko

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

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

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 8 nedenfor.

**Tabel 8: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på  $10^{-5}$ .

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

<sup>e</sup> p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

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

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

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effekteresultaterne i denne undergruppe svarede til den samlede population. I denne undergruppe blev median PFS ikke nået i D-VMP-gruppen, og den var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75;  $p < 0,0001$ ). Den samlede responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhedsresultaterne for denne undergruppe svarede til den samlede population. Desuden svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også til den samlede population.

*Kombinationsbehandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)*

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

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

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

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

**Tabel 9: Effekteresultater fra studie MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	P-værdi <sup>b</sup>
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	

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

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

<sup>a</sup> Baseret på *intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

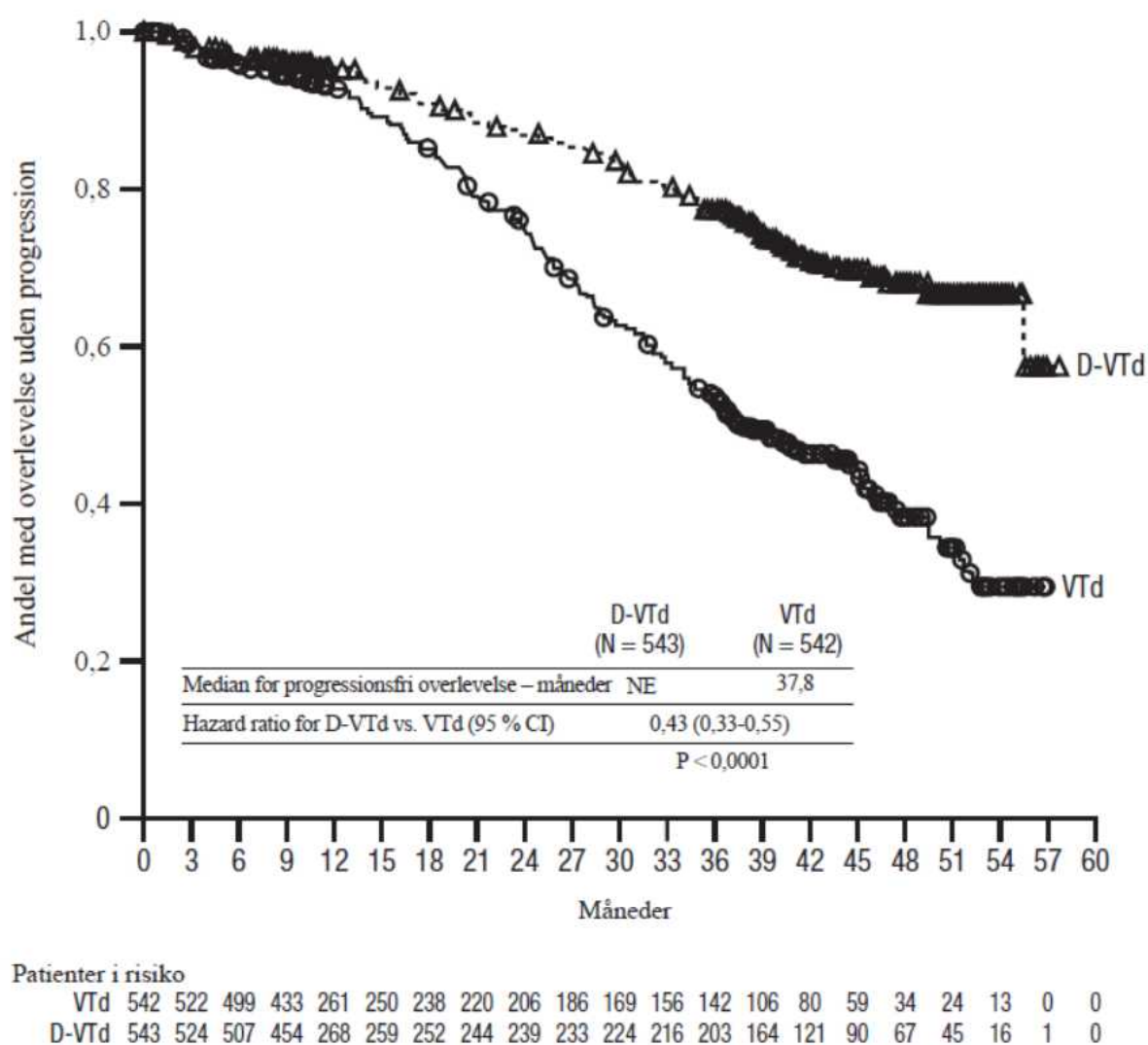
<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på 10<sup>-5</sup>.

<sup>d</sup> Uanset respons ifølge IMWG.

<sup>e</sup> Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

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

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



#### Recidiverende/refraktær myelomatose

##### Monoterapi:

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

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

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

**Tabel 10: IRC-vurderede effektresultater for studiet MMY2002**

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

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

CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; MR = minimalt respons.

Den samlede responstrate (ORR) i MMY2002 var den samme uanset typen af tidligere anti-myelombehandling.

Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgingsvarighed på 14,7 måneder var den mediane OS 17,5 måneder (95 % CI: 13,7; kan ikke estimeres).

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

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

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

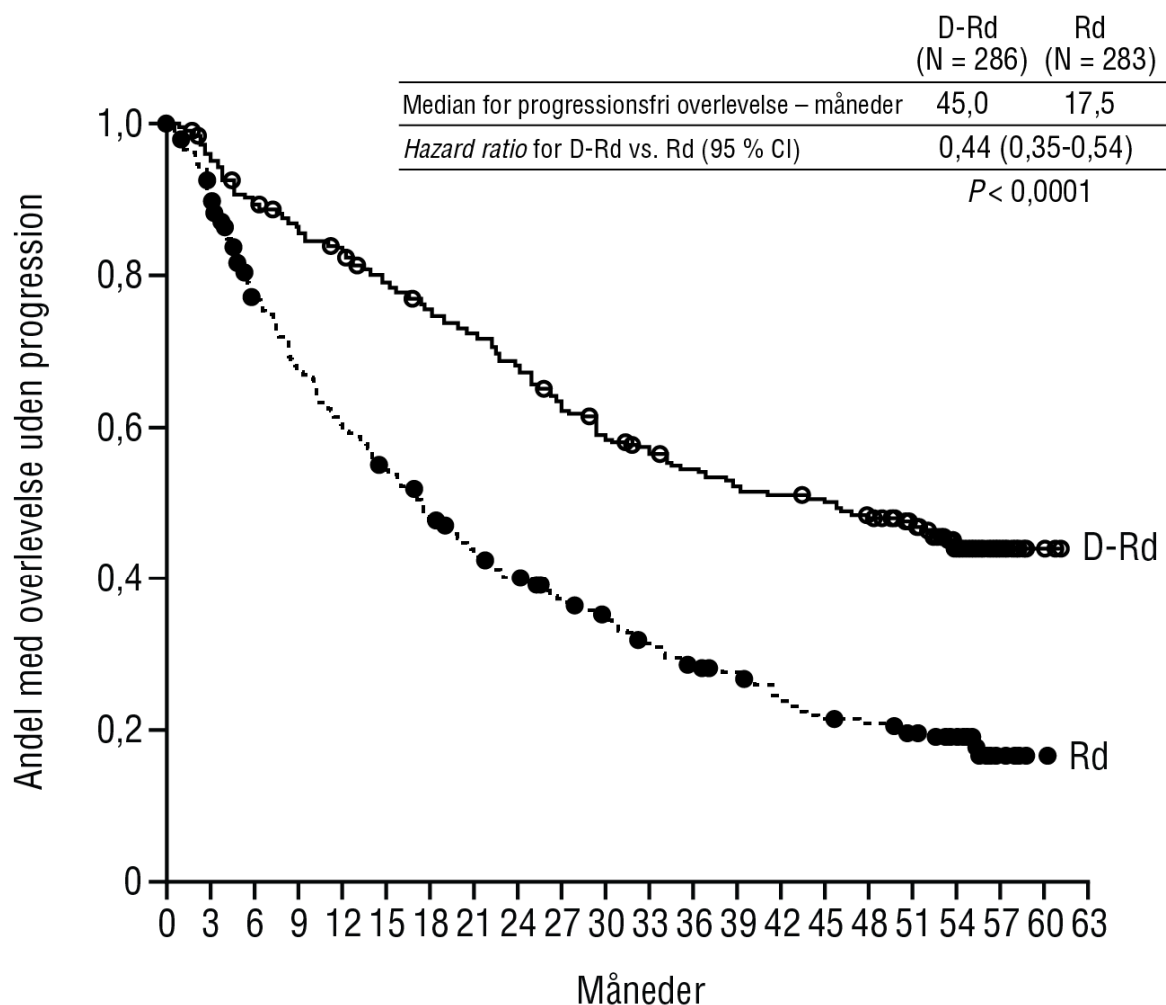
#### *Kombinationsbehandling med lenalidomid*

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

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

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

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



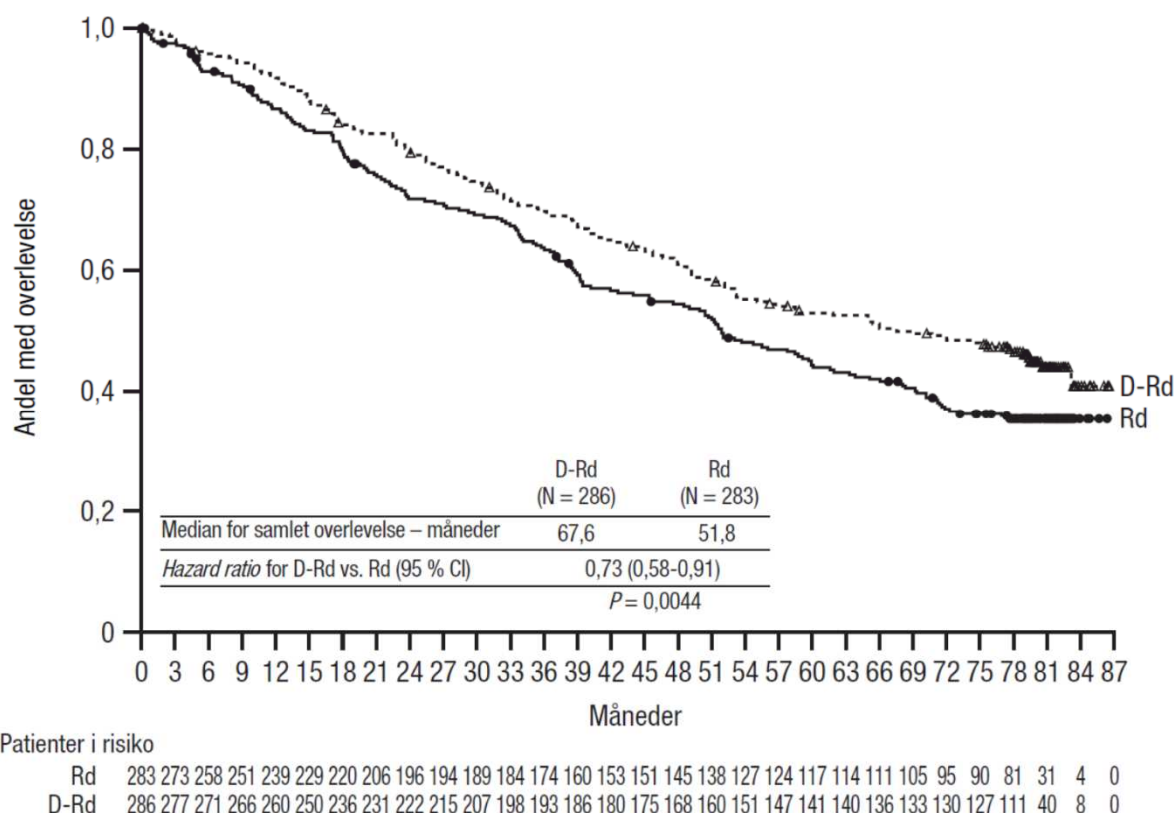
Patienter i risiko

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

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



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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

**Tabel 11: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003**

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

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

<sup>a</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>b</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10<sup>-5</sup>.

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

<sup>d</sup> p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

#### Kombinationsbehandling med bortezomib

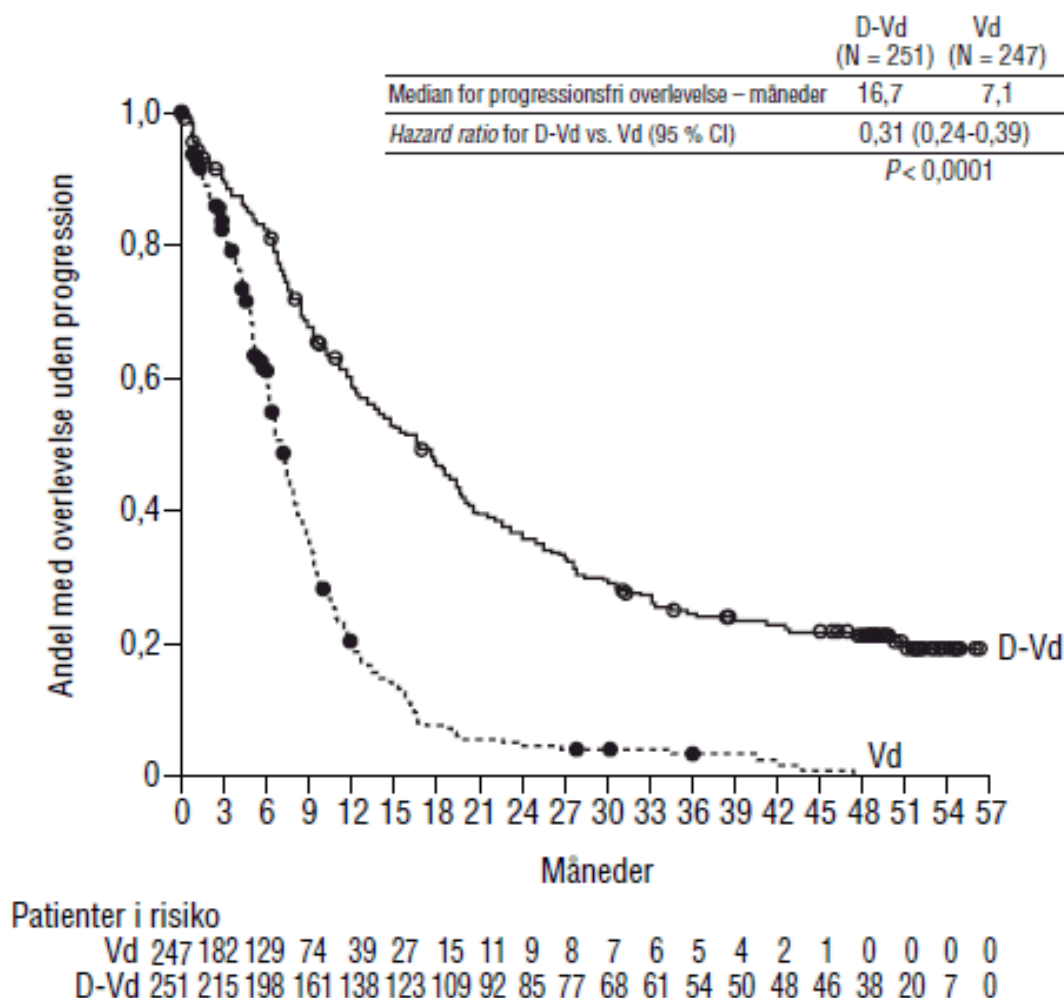
Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (DVd) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med reciderende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst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

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

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

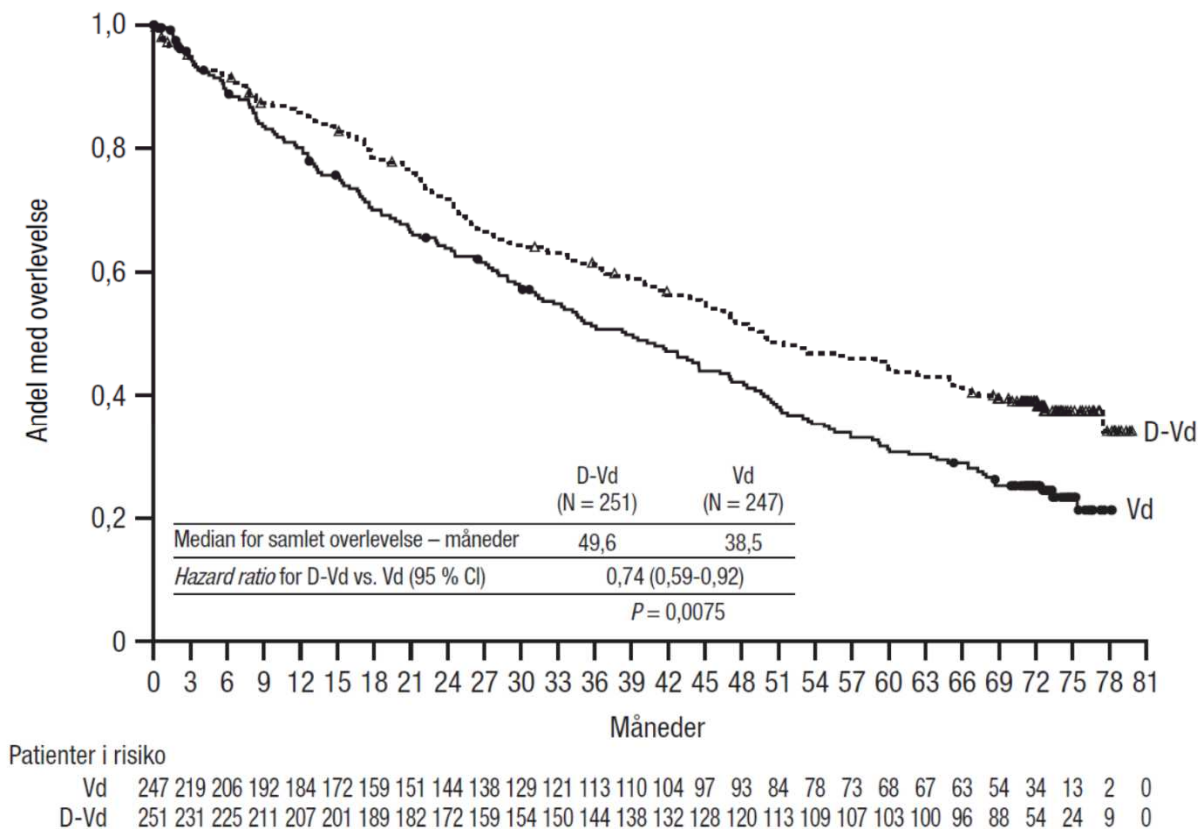
Med en median opfølgning på 7,4 måneder påviste den primære analyse af PFS i studie MMY3004 en forbedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS blev ikke nået i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-værdi  $< 0,0001$ ). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse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

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



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

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 12 nedenfor.

**Tabel 12: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004**

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

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

<sup>a</sup> p-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel  $\chi^2$ -test.

<sup>b</sup> Baseret på Intent-to-treat-populationen og tærskel på  $10^{-5}$ .

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel-estimat af den fælles oddsratio anvendes. En oddsratio > 1 indikerer en fordel for DVd.

<sup>d</sup> p-værdien er fra en Fishers eksakte test.

## Kardiel elektrofysiologi

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

## Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Særlige populationer

#### *Alder og køn*

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

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført formelle studier af daratumumab hos patienter med nedsat leverfunktion. Ændringer i leverfunktion har sandsynligvis ingen indvirkning på eliminationen af daratumumab, da IgG1-molekyler som f.eks. daratumumab ikke metaboliseres i leveren.

Der blev udført fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4) med i alt 1.404 patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ øvre grænse for normal [ULN]), 189 med let nedsat leverfunktion (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og 8 patienter med moderat (TB > 1,5 x til 3,0 x ULN; n = 7) eller svært (TB > 3,0 x ULN; n = 1) nedsat leverfunktion. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion.

#### *Race*

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

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

#### Karcinogenicitet og mutagenicitet

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

#### Reproduktionstoksikologi

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

#### Fertilitet

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

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

### **6.2 Uforlideligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Uåbnede hætteglas

3 år.

#### Efter fortynding

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

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

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

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

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Infusionsvæsken skal klargøres med aseptisk teknik på følgende måde:

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

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

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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



## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistof mod CD38-antigen, fremstillet i pattedyrsceller (ovarieceller fra kinesiske hamstere) med rekombinant DNA-teknologi.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar til opaliserende, farveløs til gul.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Myelomatose

DARZALEX er indiceret:

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

#### Letskæde (AL) amyloidose

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

## 4.2 Dosering og administration

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

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

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

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

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

### Dosering

#### *Myelomatose*

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

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

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

Uger	Skema
Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
Uge 9 til 24 <sup>a</sup>	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

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

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

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

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

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

Uger	Skema
Uge 1 til 6	ugentligt (i alt 6 doser)
Uge 7 til 54 <sup>a</sup>	hver tredje uge (i alt 16 doser)
Uge 55 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 7.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 55.

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 1 efter genopstart af behandlingen efter ASCT.

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

Dexamethason 20 mg skal administreres på dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16 i serie 5 og 6.

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

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

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

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

Behandlingsfase	Uger	Skema
Induktion	Uge 1 til 8	ugentligt (i alt 8 doser)
	Uge 9 til 16 <sup>a</sup>	hver anden uge (i alt 4 doser)
Stop for højdosiskemoterapi og ASCT		
Konsolidering	Uge 17 til 24 <sup>b</sup>	hver anden uge (i alt 4 doser)
Vedligeholdelse	Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>c</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>b</sup> Uge 17 svarer til genopstart af behandling efter restitution fra ASCT.

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

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

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

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

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

**Tabel 5: Skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (Vd) (doseringsregime med 3-ugers serier)**

Uger	Skema
Uge 1 til 9	ugentligt (i alt 9 doser)
Uge 10 til 24 <sup>a</sup>	hver tredje uge (i alt 5 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression <sup>b</sup>	hver fjerde uge

<sup>a</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 3. uge gives i uge 10.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

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

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

*AL amyloidose*

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

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

**Tabel 6: AL amyloidose: skema for dosering af DARZALEX i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (IVCd); doseringsregime med 4-ugers serier)<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> I det kliniske studie blev DARZALEX givet indtil sygdomsprogression eller maksimalt 24 serier (~ 2 år) fra den første dosis af forsøgslægemidlet.

<sup>b</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 2. uge gives i uge 9.

<sup>c</sup> Første dosis i doseringsskemaet for hver 4. uge gives i uge 25.

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

*Glemte doser*

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

*Dosisjustering*

Det frarådes at reducere dosis af DARZALEX. Det kan være nødvendigt at udsætte dosering for at give tid til gendannelse af blodlegemer i tilfælde af hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.4). For

oplysninger om lægemidler, der gives i kombination med DARZALEX, henvises til de relevante produktresuméer.

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

#### Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

##### *Lægemidler før injektion*

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

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

##### *Lægemidler efter injektion*

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

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

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

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

##### *Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus*

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

## Særlige populationer

### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Ældre*

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

### *Pædiatrisk population*

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

### *Legemsvægt (> 120 kg)*

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

## Administration

Den subkutane formulering af DARZALEX er ikke beregnet til intravenøs administration og må kun gives som subkutan injektion og i de angivne doser. For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

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

**Injicer 15 ml DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i det subkutane væv i abdomen cirka 7,5 cm til højre eller venstre for navlen over cirka 3-5 minutter.**

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må ikke injiceres andre steder på kroppen, da der ikke foreligger nogen data.

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

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

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

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Sporbarhed

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

### Infusionsrelaterede reaktioner

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion kan medføre svære og/eller alvorlige IRR'er, herunder anafylaktiske reaktioner. I kliniske studier oplevede cirka 8 % (95/1.183) af patienterne en IRR. De fleste af IRR'erne forekom efter den første injektion og var af grad 1-2. IRR'er, der forekom ved efterfølgende injektioner, sås hos 1 % af patienterne (se pkt. 4.8).

Mediantiden til indtræden af en IRR efter injektion med DARZALEX var 3,2 timer (interval 0,15 til 83 timer). Størstedelen af IRR'erne forekom på dagen for behandlingen. Forsinkede IRR'er er forekommet hos 1 % af patienterne.

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

Patienterne skal præmedicineres med antihistaminer, antipyretika og kortikosteroider, lige som de skal overvåges for og rådgives vedrørende IRR'er, særligt under og efter den første og anden injektion. Hvis der opstår en anafylaktisk reaktion eller en livstruende (grad 4) reaktion, skal der straks iværksættes passende akutbehandling. Behandlingen med DARZALEX skal seponeres straks og permanent (se pkt. 4.2 og 4.3).

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

### Neutropeni/trombocytopeni

DARZALEX kan potentielt inducere neutropeni og trombocytopeni induceret af baggrundsbehandlingen (se pkt. 4.8).

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

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

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

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

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

#### Interferens med bestemmelse af komplet respons

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

#### Reaktivering af hepatitis B-virus (HBV)

Der er rapporteret om reaktivering af hepatitis B-virus, herunder dødelige tilfælde, hos patienter i behandling med DARZALEX. Alle patienter skal screenes for HBV, før der iværksættes behandling med DARZALEX.

Patienter med positiv HBV-serologi skal monitoreres for kliniske og laboratoriemæssige tegn på reaktivering af HBV under behandlingen med DARZALEX og i mindst seks måneder efter seponering. Sådanne patienter skal behandles i henhold til de gældende kliniske retningslinjer. Det skal overvejes at konsultere en hepatitisekspert, hvis dette er klinisk relevant.

Behandlingen med DARZALEX skal seponeres hos patienter, der oplever reaktivering af HBV under behandlingen, og passende behandling iværksættes. Hos patienter med tilstrækkeligt velkontrolleret reaktivering af HBV skal genopstart af behandlingen med DARZALEX drøftes med læger med ekspertise i behandling af HBV.

#### Legemsvægt (> 120 kg)

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

#### Hjælpestoffer

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

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

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

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

Kliniske farmakokinetiske vurderinger med daratumumab i de intravenøse eller subkutane formuleringer og lenalidomid, pomalidomid, thalidomid, bortezomib, melphalan, prednison,



carfilzomib, cyclophosphamid og dexamethason indikerede ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem daratumumab og disse småmolekylære lægemidler.

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

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

#### Interferens med serumproteinelektroforese- og immunfikseringstest

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertile kvinder/antikonception

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

#### Graviditet

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

#### Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

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

### Bivirkninger i tabelform

Tabel 7 giver en oversigt over de bivirkninger, der forekom hos patienter, der fik enten den subkutane eller den intravenøse formulering af DARZALEX.

Dataene afspejler eksponering for den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) hos 990 patienter med myelomatose. Dataene omfatter 260 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3012), som fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi, 149 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3013), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med pomalidomid og dexamethason (D-Pd), og 351 patienter fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (MMY3014), som fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd). Dataene afspejler også tre åbne, kliniske studier, hvor patienterne fik DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion som monoterapi ( $n = 31$ , MMY1004 og MMY1008) eller i kombination med enten bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP,  $n = 67$ ), lenalidomid og dexamethason (D-Rd,  $n = 65$ ) eller bortezomib, lenalidomid og dexamethason (D-VRd,  $n = 67$ ) (MMY2040). Desuden afspejler dataene eksponering hos 193 patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose fra et aktivt kontrolleret fase III-studie (AMY3001), hvor patienterne fik DARZALEX subkutan formulering i kombination med bortezomib, cyclophosphamid og dexamethason (D-VCd).

Sikkerhedsdataene afspejler også eksponering over for intravenøs daratumumab (16 mg/kg) hos 2.324 patienter med myelomatose, herunder 1.910 patienter, som fik intravenøs daratumumab i kombination med baggrundsbehandlinger, og 414 patienter, som fik intravenøs daratumumab som monoterapi. Bivirkninger indberettet efter markedsføringen er også medtaget.

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

**Tabel 7: Bivirkninger hos patienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab**

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	Infektion i øvre luftveje <sup>a</sup>	Meget almindelig	39	2
	COVID-19 <sup>a, g</sup>		21	5
	Pneumoni <sup>a</sup>		18	11
	Bronchitis <sup>a</sup>		14	1
	Urinvejsinfektion	Almindelig	7	1
	Influenza		4	1 <sup>#</sup>
	Sepsis <sup>a</sup>		4	4
	Cytomegalovirus-infektion <sup>a</sup>	Ikke almindelig	< 1	< 1 <sup>#</sup>
	Reaktivering af hepatitis B-virus <sup>a</sup>		< 1	< 1
<b>Blod og lymfesystem</b>	Neutropeni <sup>a</sup>	Meget almindelig	43	37
	Trombocytopeni <sup>a</sup>		31	18
	Anæmi <sup>a</sup>		27	11
	Lymfopeni <sup>a</sup>		13	10
	Leukopeni <sup>a</sup>		11	6
<b>Immunsystemet</b>	Hypo-gammaglobulinæmi <sup>a</sup>	Almindelig	3	< 1 <sup>#</sup>
	Anafylaktisk reaktion <sup>b</sup>	Sjælden	-	-
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Nedsat appetit	Meget almindelig	10	< 1
	Hyperglykæmi	Almindelig	6	3
	Hypokalcæmi		6	1
	Dehydrering		2	1 <sup>#</sup>
<b>Psykkiske forstyrrelser</b>	Insomni	Meget almindelig	16	1 <sup>#</sup>
<b>Nervesystemet</b>	Perifer sensorisk neuropati	Meget almindelig	29	3
	Hovedpine		10	< 1 <sup>#</sup>
	Svimmelhed	Almindelig	9	< 1 <sup>#</sup>
	Paræstesi		9	< 1
	Synkope		3	2 <sup>#</sup>
<b>Hjerte</b>	Atrieflimren	Almindelig	3	1
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hypertension <sup>a</sup>	Almindelig	9	4
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Hoste <sup>a</sup>	Meget almindelig	22	< 1 <sup>#</sup>
	Dyspnø <sup>a</sup>		18	2
	Pulmonalt ødem <sup>a</sup>	Almindelig	1	< 1
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Diarré	Meget almindelig	32	4
	Forstoppelse		28	1
	Kvalme		22	1 <sup>#</sup>
	Opkastning		13	1 <sup>#</sup>
	Pancreatitis <sup>a</sup>	Almindelig	1	< 1
<b>Hud og subkutane væv</b>	Udslæt	Meget almindelig	12	1 <sup>#</sup>
	Pruritus	Almindelig	6	< 1 <sup>#</sup>
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Rygsmarter	Meget almindelig	17	2
	Artralgi		13	1
	Muskelspasmer		12	< 1 <sup>#</sup>
	Muskuloskeletale brystsmarter	Almindelig	6	< 1 <sup>#</sup>

<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Træthed	Meget almindelig	23	3
	Perifert ødem <sup>a</sup>		23	1
	Pyrexia		22	1
	Asteni		19	2
	Kulderystelser	Almindelig	8	< 1 <sup>#</sup>
	Reaktioner på injektionsstedet <sup>d,e</sup>		7	0
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>	Infusionsrelaterede reaktioner <sup>c</sup>			
	Intravenøs daratumumab <sup>f</sup>	Meget almindelig	39	5
	Subkutan daratumumab <sup>e</sup>	Almindelig	8	1

<sup>#</sup> Ingen grad 4.

<sup>a</sup> Angiver gruppering af termer.

<sup>b</sup> Baseret på bivirkninger efter markedsføringen.

<sup>c</sup> Infusionsrelaterede reaktioner omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til infusion/injektion af daratumumab.

<sup>d</sup> Reaktioner på injektionsstedet omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til injektion af daratumumab.

<sup>e</sup> Hyppighed baseret udelukkende på studier med subkutan daratumumab (n = 1.183).

<sup>f</sup> Hyppighed baseret udelukkende på studier med intravenøs daratumumab (n = 2.324).

<sup>g</sup> Incidensen er baseret på en undergruppe af patienter, der fik mindst én dosis af forsøgsmidlet den 1. februar 2020 eller derefter (starten af COVID-19-pandemien) fra studie MMY3003, MMY3006, MMY3008 og MMY3013, og alle patienter fra studie MMY3014 (n = 752).

Bemærk: Baseret på 3 507 patienter med myelomatose og AL amyloidose behandlet med intravenøs daratumumab eller subkutan daratumumab.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er)*

I kliniske studier (monoterapi og kombinationsbehandlinger; n = 1.183) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af IRR'er af enhver grad 8,2 % efter den første injektion af DARZALEX (1.800 mg, uge 1), 0,4 % ved injektionen i uge 2 og 1,1 % ved efterfølgende injektioner. IRR'er af grad 3 og 4 sås hos henholdsvis 0,8 % og 0,1 % af patienterne.

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

### *Reaktioner på injektionsstedet*

I kliniske studier (n = 1.183) med den subkutane formulering af DARZALEX var forekomsten af reaktioner på injektionsstedet af enhver grad 7,0 %. Der var ingen reaktioner på injektionsstedet af grad 3 eller 4. Den mest almindelige (> 1 %) reaktion på injektionsstedet var erytem.

### *Infektioner*

Hos patienter med myelomatose, som fik daratumumab som monoterapi, svarede den samlede forekomst af infektioner for den subkutane formulering af DARZALEX (52,9 %) til den intravenøse formulering af DARZALEX (50,0 %). Infektioner af grad 3 eller 4 forekom også med en tilsvarende hyppighed for den subkutane formulering af DARZALEX (11,7 %) og intravenøs daratumumab (14,3 %). De fleste infektioner kunne behandles og førte sjældent til seponering af behandlingen. Pneumoni var den hyppigst rapporterede grad 3 eller 4 infektion på tværs af studierne. I aktivt kontrollerede studier forekom seponering af behandlingen som følge af infektioner hos 1-4 % af patienterne. Infektioner med dødelig udgang var primært som følge af pneumoni og sepsis.

Hos patienter med myelomatose, som fik intravenøs daratumumab som kombinationsbehandling, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner:

Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %;

DPd: 28 %.

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

Grad 5 (dødelige) infektioner:

Studier med recidiverende/refraktære patienter: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %.

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

Hos patienter med myelomatose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner: DPd: 28 %, Pd: 23 %; D-VRd: 35 %, VRd: 27 %

Grad 5 (dødelige) infektioner: DPd: 5 %, Pd: 3 %; D-VRd: 2 %, VRd: 3 %

Forklaring: D = daratumumab; Vd = bortezomib-dexamethason; Rd = lenalidomid-dexamethason;

Pd = pomalidomid-dexamethason; VMP = bortezomib-melphalan-prednison, VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason; VRd = bortezomib-lenalidomid-dexamethason.

Hos patienter med AL amyloidose, som fik den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi, blev følgende rapporteret:

Grad 3 eller 4 infektioner: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Grad 5 infektioner: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Forklaring: D = daratumumab; VCd = bortezomib-cyclophosphamid-dexamethason

### *Hæmolyse*

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

### *Hjertesygdomme og AL amyloidose-relateret kardiomyopati*

Størstedelen af patienterne i AMY3001 havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline* (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Grad 3 eller 4 hjertesygdomme forekom hos 11 % af D-VCd-patienterne sammenlignet med 10 % af VCd-patienterne, mens alvorlige hjertesygdomme forekom hos 16 % vs. 13 % af henholdsvis D-VCd- og VCd-patienterne. Alvorlige hjertesygdomme, der forekom hos  $\geq 2$  % af patienterne, omfattede hjertesvigt (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), hjertestop D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 % og atrieflimren (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Alle D-VCd-patienter, som fik alvorlige eller dødelige hjertesygdomme, havde AL amyloidose-relateret kardiomyopati ved *baseline*. Den længere mediane varighed af behandlingen i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen (henholdsvis 9,6 måneder vs. 5,3 måneder) skal tages i betragtning ved sammenligning af hyppigheden af hjertesygdomme mellem de to behandlingsgrupper. Eksponeringsjusterede incidensrater (antal patienter med hændelsen pr. 100 patient-måneder med risiko) for overordnet grad 3 eller 4 hjertesygdom (1,2 vs. 2,3), hjertesvigt (0,5 vs. 0,6), hjertestop (0,1 vs. 0,0) og atrieflimren (0,2 vs. 0,1) var sammenlignelige mellem henholdsvis D-VCd-armen og VCd-armen.

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

### Andre særlige populationer

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

### *Ældre patienter*

Af de 4.041 patienter, som fik den anbefalede dosis af daratumumab (n = 1.225 subkutant, n = 2.816 intravenøst) var 37 % i alderen 65 til under 75 år, og 15 % var 75 år eller ældre. Der blev ikke

observeret nogen overordnede forskelle i virkning på baggrund af alder. Forekomsten af alvorlige bivirkninger var højere hos ældre end hos yngre patienter. Blandt patienter med recidiverende og refraktær myelomatose (n = 1.976) var de mest almindelige alvorlige bivirkninger, som forekom hyppigere hos ældre ( $\geq 65$  år), pneumoni og sepsis. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 777), var den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre ( $\geq 75$  år), pneumoni. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 315), var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre ( $\geq 65$  år). Blandt patienter med nydiagnosticeret AL amyloidose (n = 193) var pneumoni den mest almindelige alvorlige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre ( $\geq 65$  år).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomer og tegn

Der har ikke været tilfælde af overdosering i kliniske studier.

#### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer og antistof-lægemiddelkonjugater, CD38 (differentierings klynge 38) hæmmer, ATC-kode: L01FC01.

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

#### Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 $\kappa$ -antistof (mAb), som binder til CD38-proteinet, der er udtrykt på overfladen af celler ved en række forskellige hæmatologiske maligniteter, herunder klonale plasmaceller ved myelomatose og AL amyloidose, og på andre celletyper og væv. CD38-proteinet har flere funktioner som f.eks. receptormedieret adhæsion, signalering og enzymatisk aktivitet.

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

sygdomme, hvor CD38 udtrykkes. En undergruppe af myeloid-afledte suppressorceller (CD38+MDSCs), regulatoriske T-celler (CD38+T<sub>regs</sub>) og B-celler (CD38+B<sub>regs</sub>) mindskes på grund af daratumumab-medieret cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) vides også at udtrykke CD38 afhængigt af udviklingsstadiet og aktiveringsniveau. Ved behandling med daratumumab blev der observeret væsentlige stigninger i det absolutte antal CD4+- og CD8+-T-celler samt procentdelen af lymfocytter i perifert fuldblod og knoglemarv. Desuden bekræftede DNA-sekventering af T-cellereceptor, at T-cellernes klonalitet blev øget ved behandling med daratumumab, hvilket tyder på immunmodulerende virkninger, som kan bidrage til det kliniske respons.

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

### Farmakodynamisk virkning

#### *NK- (naturlige dræberceller)-celletal og T-celletal*

NK-celler vides at udtrykke høje niveauer af CD38 og er følsomme for daratumumab-medieret cellelyse. Der blev observeret fald i absolutte tal og procentdele af det samlede antal NK-celler (CD16+CD56+) og aktiverede NK-celler (CD16+CD56<sup>dim</sup>) i perifert fuldblod og knoglemarv ved behandling med daratumumab. Niveaue af NK-celler ved *baseline* viste dog ingen forbindelse med klinisk respons.

### Immunogenicitet

Hos patienter med myelomatose og AL amyloidose, der blev behandlet med subkutan daratumumab som monoterapi og kombinationsbehandling i kliniske studier, udviklede færre end 1 % af patienterne behandlingsrelaterede anti-daratumumab-antistoffer og 6 patienter testede positivt for neutraliserende antistoffer.

Hos patienter med myelomatose og AL amyloidose var forekomsten af behandlingsudløste ikke-neutraliserende anti-rHuPH20-antistoffer 9,1 % (103/1.129) hos patienter, som fik enten den subkutane formulering af DARZALEX som monoterapi eller den subkutane formulering af DARZALEX som kombinationsterapi og 1 patient testede positivt for neutraliserende antistoffer. Anti-rHuPH20-antistofferne syntes ikke at påvirke eksponeringen for daratumumab. Den kliniske relevans af udviklingen af anti-daratumumab- eller anti-rHuPH20-antistoffer efter behandling med den subkutane formulering af DARZALEX kendes ikke.

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

#### *Monoterapi – recidiverende/refraktær myelomatose*

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

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

Studiet nåede sine co-primære endepunkter, samlet responsrate (ORR) i henhold til IMWG-responskriterierne (tabel 8) og maksimal  $C_{dal}$  ved serie 3 dag 1 før dosering (se pkt. 5.2).

**Tabel 8: Nøgleresultater fra studie MMY3012**

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

<sup>a</sup> Baseret på *intent-to-treat*-populationen.

<sup>b</sup> p-værdi < 0,0001 fra *Farrington-Manning*-test for non-inferioritetshypotese.

<sup>c</sup> Baseret på sikkerhedspopulation. P-værdi < 0,0001 fra *Cochran-Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>*-test.

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

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

Resultaterne fra det modificerede CTSQ, et patientrapporteret resultatspørgeskema, som evaluerer patienternes tilfredshed med deres behandling, viste, at patienter, der fik den subkutane formulering af DARZALEX, var mere tilfredse med deres behandling sammenlignet med patienter, der fik intravenøs daratumumab. Åbne studier er imidlertid udsat for bias.

### *Kombinationsbehandlinger ved myelomatose*

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

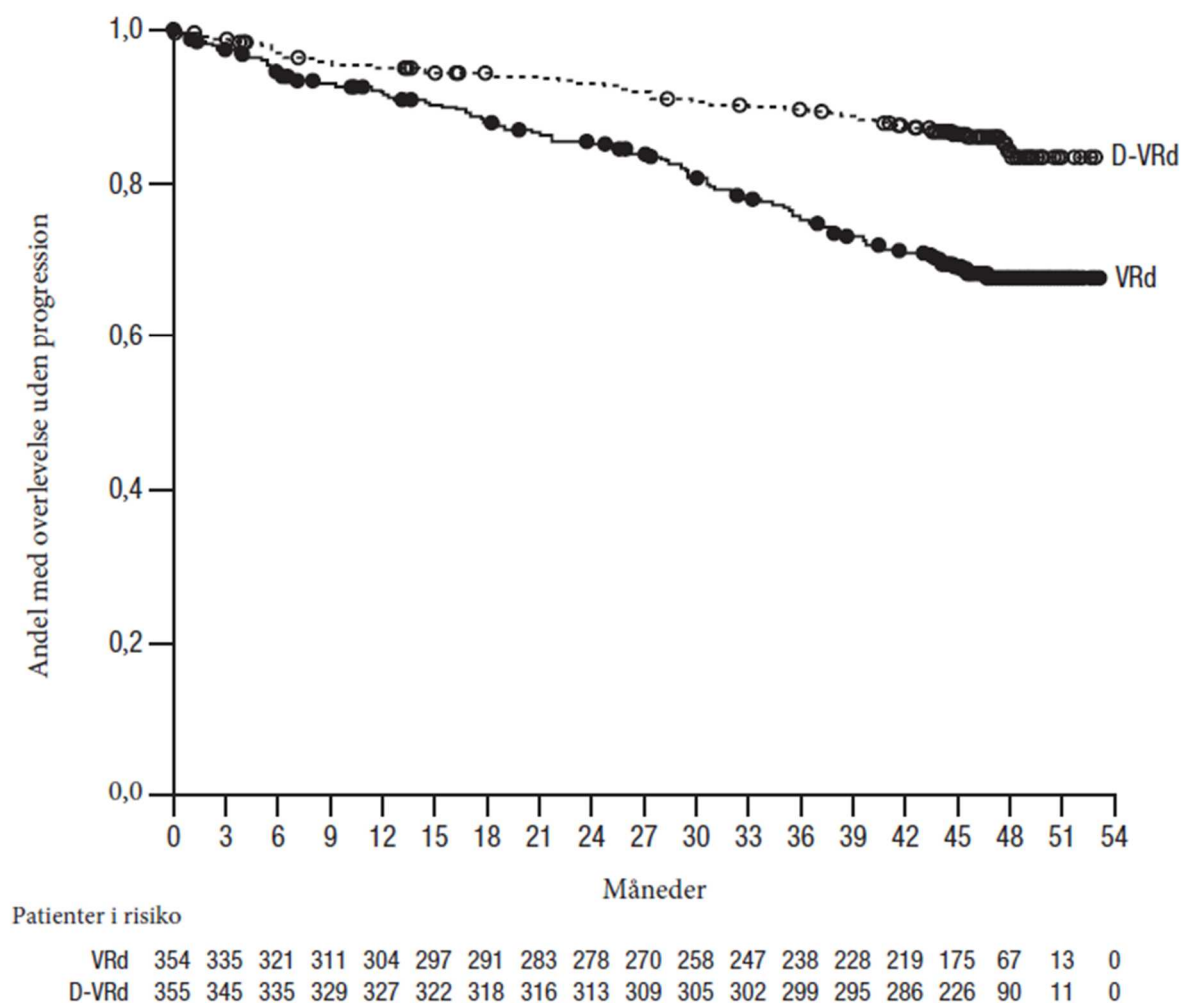


lenalidomid dagligt på dag 1-28 (kontinuerligt) af hver serie indtil dokumenteret sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dexamethason (oralt eller intravenøst) blev administreret med en dosis på 40 mg på dag 1-4 og dag 9-12 af serie 1-6. På dagene med injektion af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) blev dosen af dexamethason administreret oralt eller intravenøst som præmedicinering. Dosis af bortezomib, lenalidomid og dexamethason blev justeret i henhold til producentens ordineringsoplysninger.

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

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

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3014 præsenteres i tabel 9 nedenfor.

**Tabel 9: Effektresultater fra studie MMY3014<sup>a</sup>**

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

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

MRD=minimal restsygdom; CI=konfidensinterval

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> Patienter opnåede både MRD-negativitet (tærskel på 10<sup>-5</sup>) og CR eller bedre

<sup>d</sup> *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt

#### *Kombinationsbehandlinger ved myelomatose*

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

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

I alt 199 patienter (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) deltog. Effektresultater blev bestemt med en computeralgoritme under anvendelse af IMWG-kriterierne. Studiet opnåede sit primære endepunkt ORR for D-VMP og D-Rd og det primære endepunkt VGPR eller bedre for D-VRd (se tabel 10).

**Tabel 10: Effektræsultater fra studie MMY2040**

	<b>D-VMP (n = 67)</b>	<b>D-Rd (n = 65)</b>	<b>D-VRd (n = 67)</b>
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI (%)	(81,3 %; 95,0 %)	(86,5 %; 97,9 %)	(90,9 %; 99,5 %)
Stringent komplet respons (sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplet respons (CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Meget godt delvist respons (VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Deltvist respons (PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR eller bedre (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % CI (%)	(67,6 %; 85,7 %)	(68,4 %; 86,5 %)	(61,2 %; 80,6 %)

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

<sup>a</sup> Baseret på behandlede patienter.

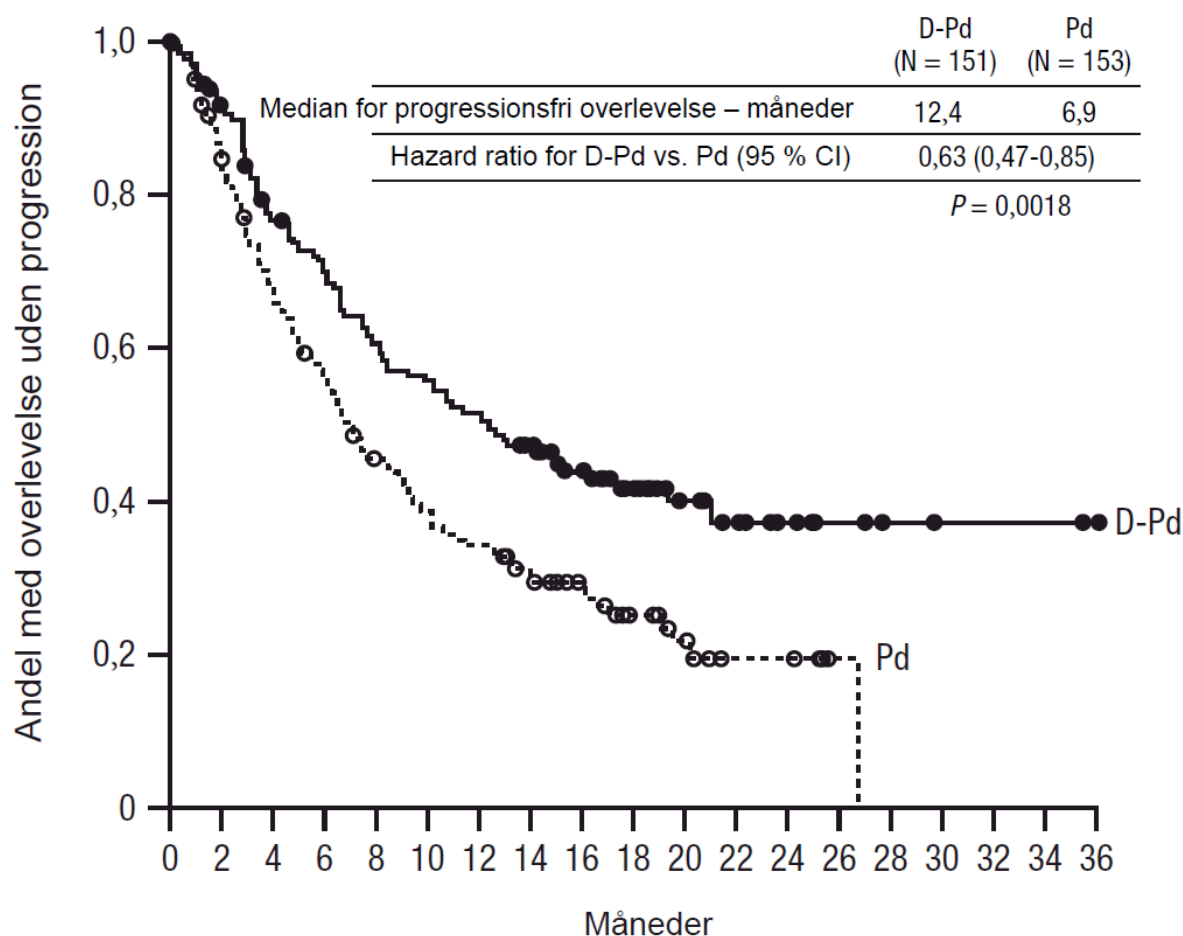
#### *Kombinationsbehandling med pomalidomid og dexamethason (Pd)*

Studie MMY3013 var et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, der sammenlignede behandling med den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) i kombination med pomalidomid og lavdosis dexamethason (D-Pd) med behandling med pomalidomid og lavdosis dexamethason (Pd) hos patienter med myelomatose, som tidligere havde fået mindst én behandling med lenalidomid og en proteasomhæmmer (PI). Pomalidomid (4 mg én gang dagligt oralt på dag 1-21 i gentagne serier på 28 dage [4 uger]) blev givet sammen med lavdosis oral eller intravenøs dexamethason 40 mg/uge (eller en reduceret dosis på 20 mg/uge hos patienter > 75 år). På dage med administration af den subkutane formulering af DARZALEX blev der givet 20 mg af dexamethason dosen som præmedicinering, og resten blev givet dagen efter administrationen. For patienter med en reduceret dexamethasondosis blev hele 20 mg dosen givet som præmedicinering til den subkutane formulering af DARZALEX. Dosis af pomalidomid og dexamethason blev justeret ifølge producentens ordinationsoplysninger. Behandlingen fortsatte i begge arme indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

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

Med en median opfølgning på 16,9 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3013 en statistisk signifikant forbedring i D-Pd-armen sammenlignet med Pd-armen; median PFS var 12,4 måneder i D-Pd-armen og 6,9 måneder i Pd-armen (HR [95 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-værdi = 0,0018), hvilket repræsenterede en 37 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død for patienter behandlet med D-Pd vs. Pd.

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3013**



Pt. i 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

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

Yderligere effektresultater fra studie MMY3013 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

**Tabel 11: Effekresultater fra studie MMY3013<sup>a</sup>**

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

---

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test* justeret for stratifikationsfaktorer.

<sup>c</sup> MRD-negativitetsrate er baseret på *Intent-to-treat*-population og en tærskel på 10<sup>-5</sup>.

<sup>d</sup> p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

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

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

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

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

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

I alt 388 patienter blev randomiseret: 195 til D-VCd-armen og 193 til VCd-armen. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var sammenlignelige mellem de to behandlingsgrupper. Størstedelen af patienterne (79 %) havde lambda-fri letkæde-sygdom. Den mediane patientalder var 64 år (interval: 34 til 87); 47 % var ≥ 65 år; 58 % var mænd; 76 % var kaukasere, 17 % asiater og 3 % afrikansk amerikanere; 23 % havde AL amyloidose *Clinical Cardiac stage* I, 40 % havde *stage* II, 35 % havde *stage* IIIa, og 2 % havde *stage* IIIB. Alle patienter havde et eller flere afficerede organer, det mediane antal involverede organer var 2 (interval: 1-6), og 66 % af patienterne havde 2 eller flere organer involveret. Involvering af vitale organer var: 71 % hjerte, 59 % nyrer og 8 % lever. Patienter med grad 2 sensorisk eller grad 1 smertefuld perifer neuropati blev ekskluderet. Det primære effektendepunkt var hæmatologisk komplet respons (HemCR)-raten som bestemt af *Independent Review Committee*-vurdering baseret på *International Concensus Criteria*. Studie AMY3001 viste en forbedring i HemCR i D-VCd-armen sammenlignet med VCd-armen. Effektrésultatene er opsummeret i tabel 12.

**Tabel 12: Effekteresultater fra studie AMY3001<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> MOD-PFS er defineret som hæmatologisk progression, forværring af funktionen af et større organ (hjerte eller nyrer) eller død.

<sup>d</sup> Nominel p-værdi fra invers probabilitetscensureret vægget log-rank-test.

Hos personer med respons var mediantiden til HemCR 60 dage (interval: 8 til 299 dage) i D-VCd-gruppen og 85 dage (interval: 14 til 340 dage) i VCd-gruppen. Mediantiden til VGPR eller bedre var 17 dage (interval: 5 til 336 dage) i D-VCd-gruppen og 25 dage (interval: 8 til 171 dage) i VCd-gruppen. Den mediane varighed af HemCR var ikke blevet nået i nogen af armene.

Den mediane opfølgning for studiet er 11,4 måneder. Den mediane større organforværring - progressionsfri overlevelse (MOD-PFS) blev ikke nået for patienterne i nogen af armene.

Data for samlet overlevelse (OS) var endnu ikke klar. I alt 56 dødsfald blev observeret [n = 27 (13,8 %) D-VCd vs. n = 29 (15 %) VCd-gruppen].

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

##### *Nydiagnosticeret myelomatose*

##### *Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation*

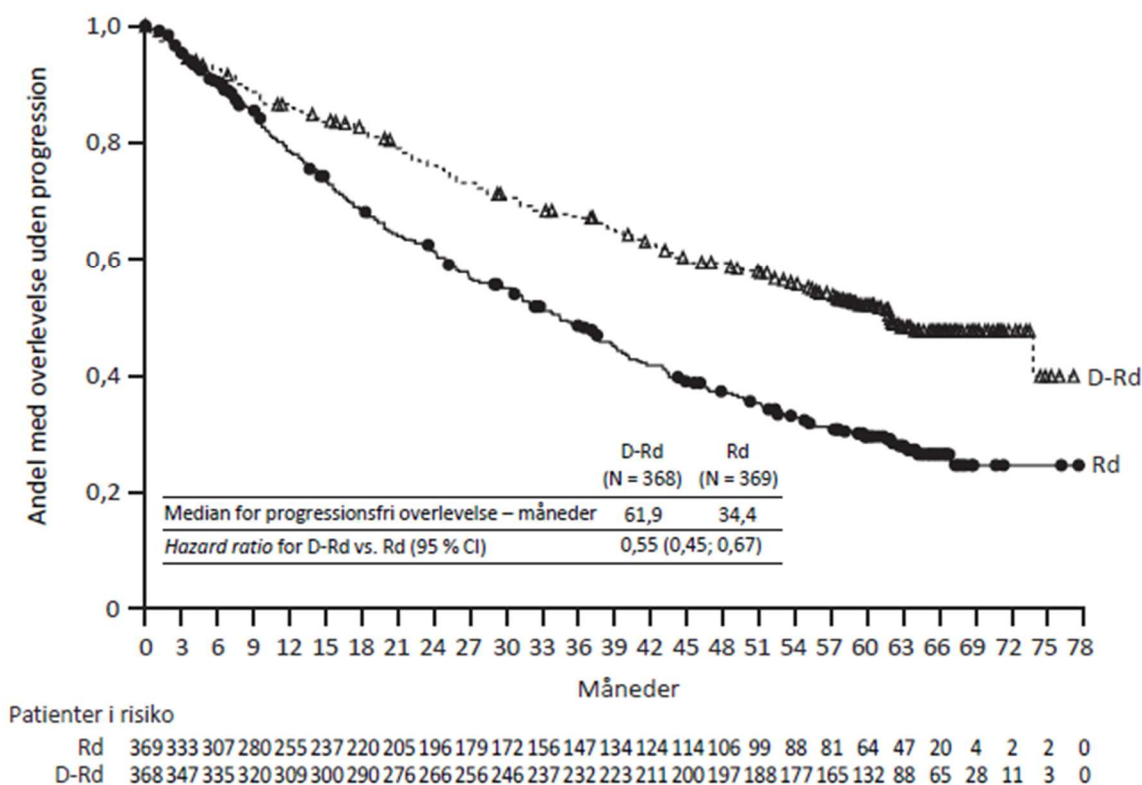
Studie MMY3008, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis dexamethason (Rd) hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose.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

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

Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var

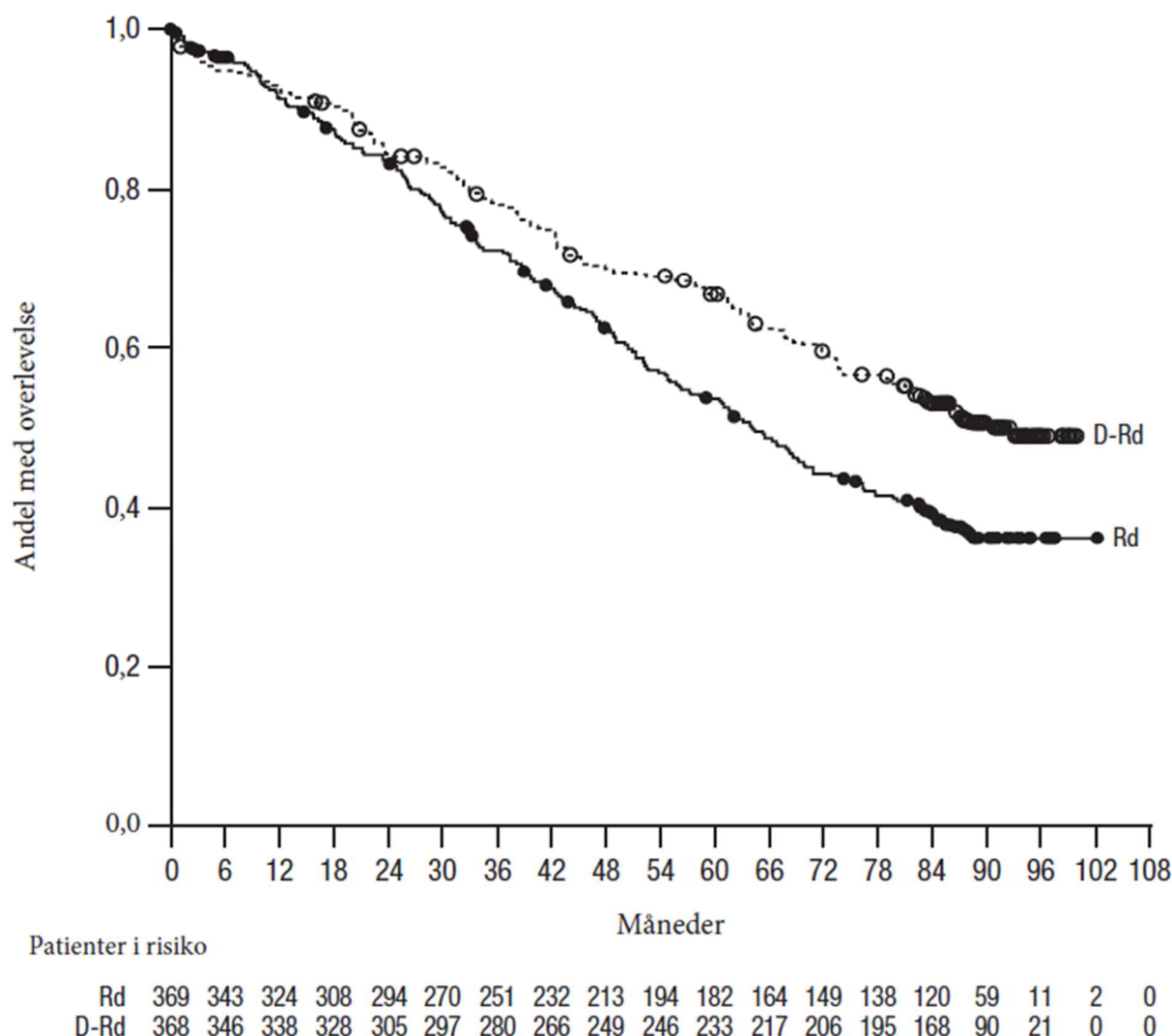
31,9 måneder i Rd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73;  $p < 0,0001$ ), hvilket repræsenterede en 44 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter, som fik behandling med DRd. Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 64 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 61,9 måneder i DRd-armen og 34,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % CI: 0,45; 0,67).

**Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3008**



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

**Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3008**



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

**Tabel 13: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008<sup>a</sup>**

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



---

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på 10<sup>-5</sup>.

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

<sup>e</sup> p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

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

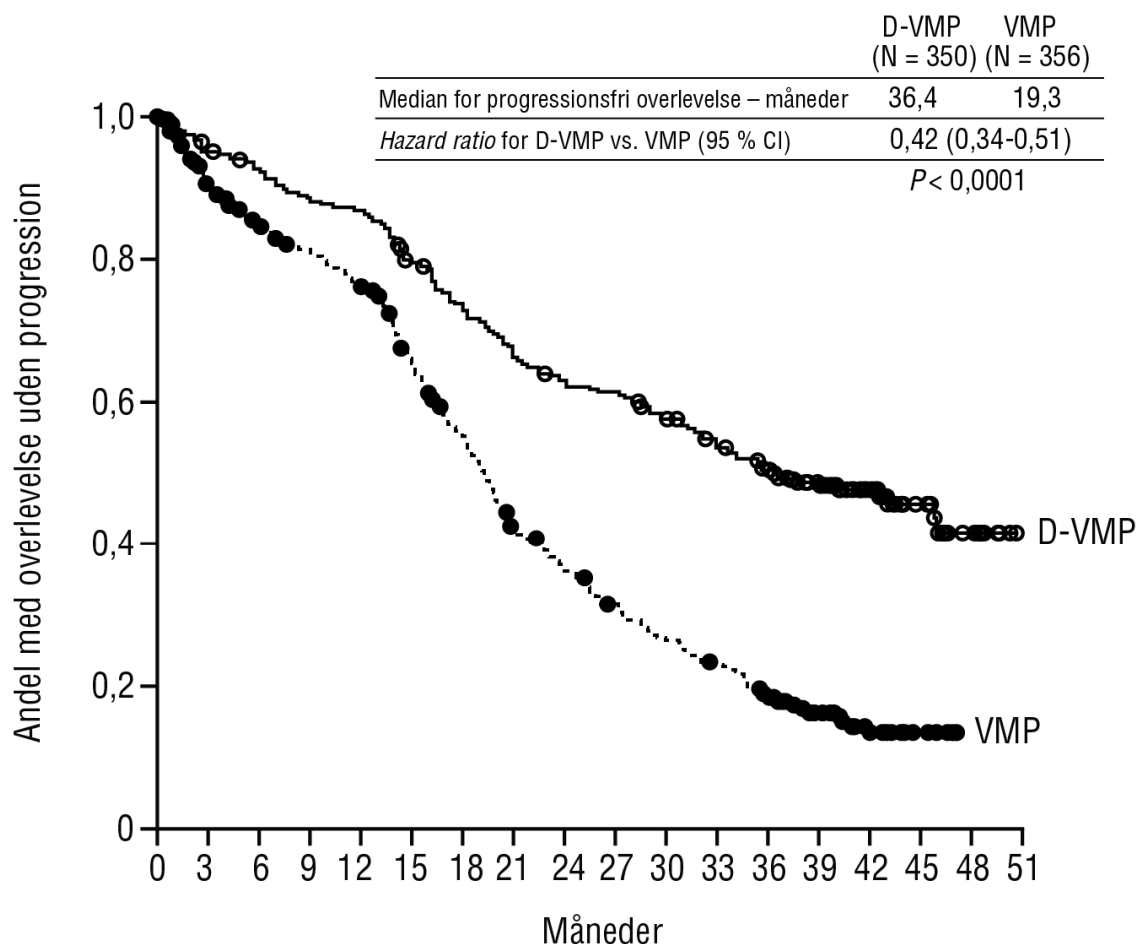
#### *Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation*

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

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

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

**Figur 5: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3007**

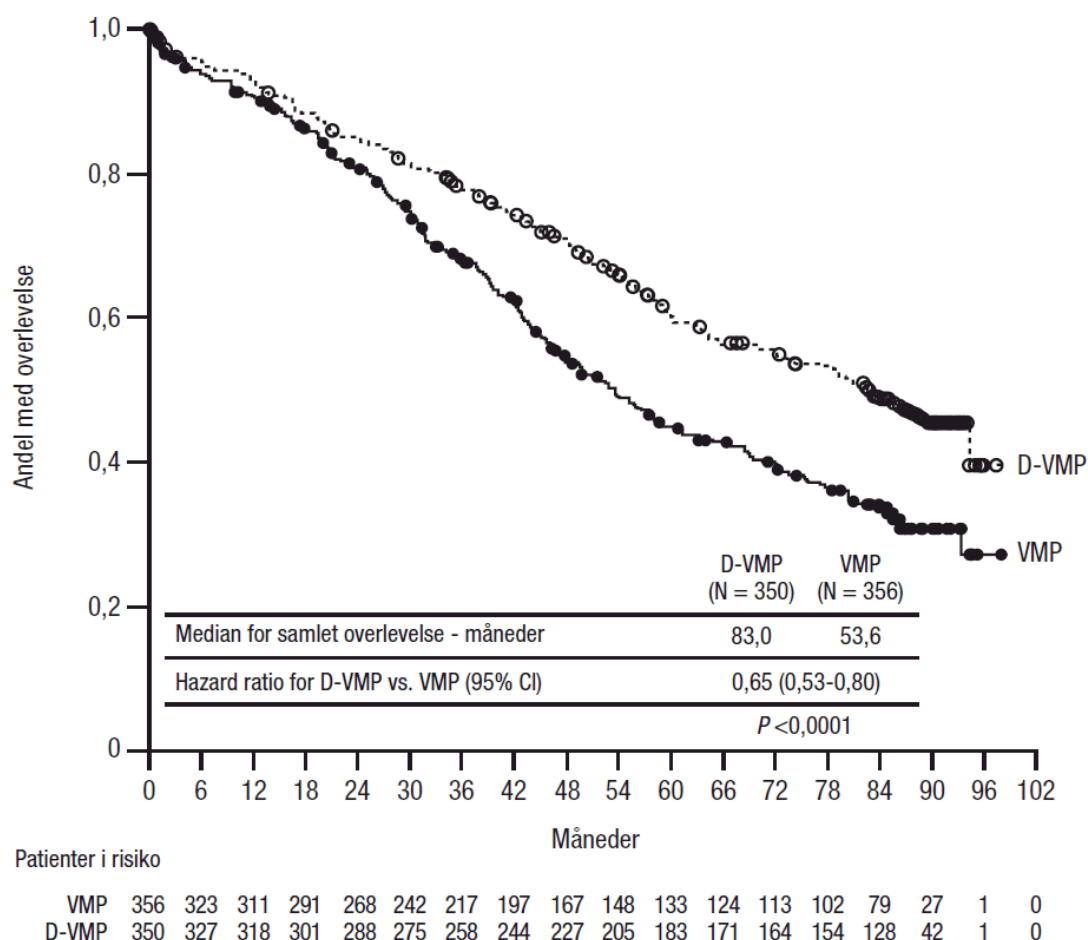


**Patienter i risiko**

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

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

**Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3007**



Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 14 nedenfor.

**Tabel 14: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007<sup>a</sup>**

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

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

<sup>a</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på  $10^{-5}$ .

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

<sup>e</sup> p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

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

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

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). Effektrésultatene i denne undergruppe svarede til den samlede population. I denne undergruppe blev median PFS ikke nået i D-VMP-gruppen, og den var 17,9 måneder i VMP-gruppen (HR = 0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75;  $p < 0,0001$ ). Den samlede responsrate var 90 % i D-VMP-gruppen og 74 % i VMP-gruppen (VGPR-rate: 29 % i D-VMP-gruppen og 26 % i VMP-gruppen; CR: 22 % i D-VMP-gruppen og 18 % i VMP-gruppen; sCR-rate: 20 % i D-VMP-gruppen og 7 % i VMP-gruppen). Sikkerhedsresultaterne for denne undergruppe svarede til den samlede population. Desuden svarede sikkerhedsanalysen af undergruppen af patienter med en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 89, VMP: n = 84) også til den samlede population.

#### *Kombinationsbehandling med bortezomib, thalidomid og dexamethason (VTd) hos patienter, som er kandidater til autolog stamcelletransplantation (ASCT)*

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

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

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

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

**Tabel 15: Effektrésultater fra studie MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	P-værdi <sup>b</sup>
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	

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

D-VTd = daratumumab-bortezomib-thalidomid-dexamethason; VTd = bortezomib-thalidomid-dexamethason;

MRD = minimal restsygdom; CI = konfidensinterval.

<sup>a</sup> Baseret på *intent-to-treat*-population.

<sup>b</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

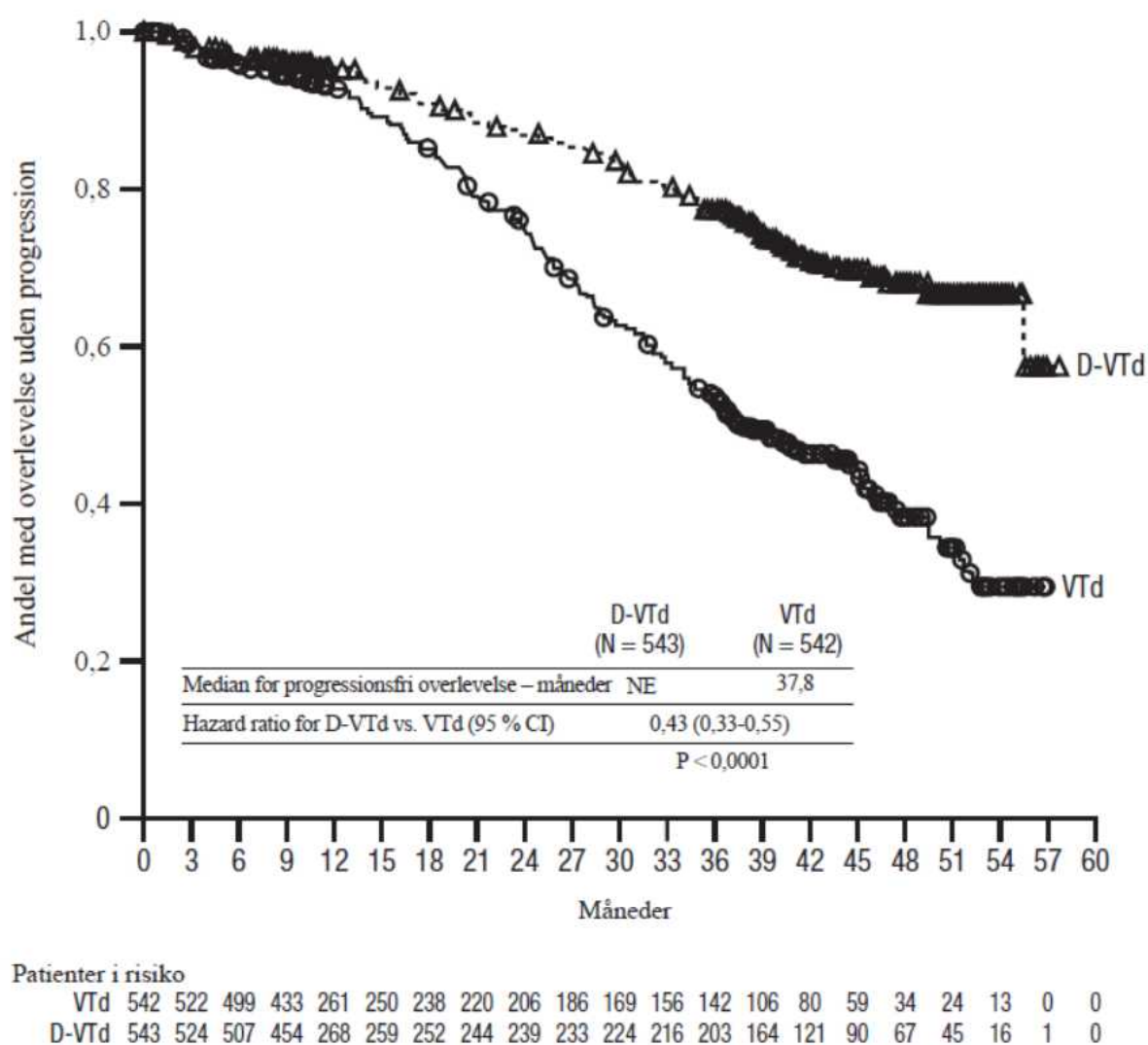
<sup>c</sup> Baseret på en tærskel på 10<sup>-5</sup>.

<sup>d</sup> Uanset respons ifølge IMWG.

<sup>e</sup> Et *Mantel-Haenszel*-estimat af den fælles oddsratio for stratificerede tabeller er anvendt.

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

**Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3006**



#### Recidiverende/refraktær myelomatose

##### Monoterapi:

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

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

Effektresultater fra den på forhånd planlagte interimanalyse på grundlag af en vurdering fra en uafhængig review-komité (IRC) præsenteres i tabel 16 nedenfor.

**Tabel 16: IRC-vurderede effektresultater for studiet MMY2002**

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

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

CI = konfidensinterval; NE = kan ikke estimeres; MR = minimalt respons.

Den samlede responserate (ORR) i MMY2002 var den samme uanset typen af tidligere anti-myelombehandling.

Ved en opdatering vedrørende overlevelse efter en median opfølgingsvarighed på 14,7 måneder var den mediane OS 17,5 måneder (95 % CI: 13,7; kan ikke estimeres).

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

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

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

#### *Kombinationsbehandling med lenalidomid*

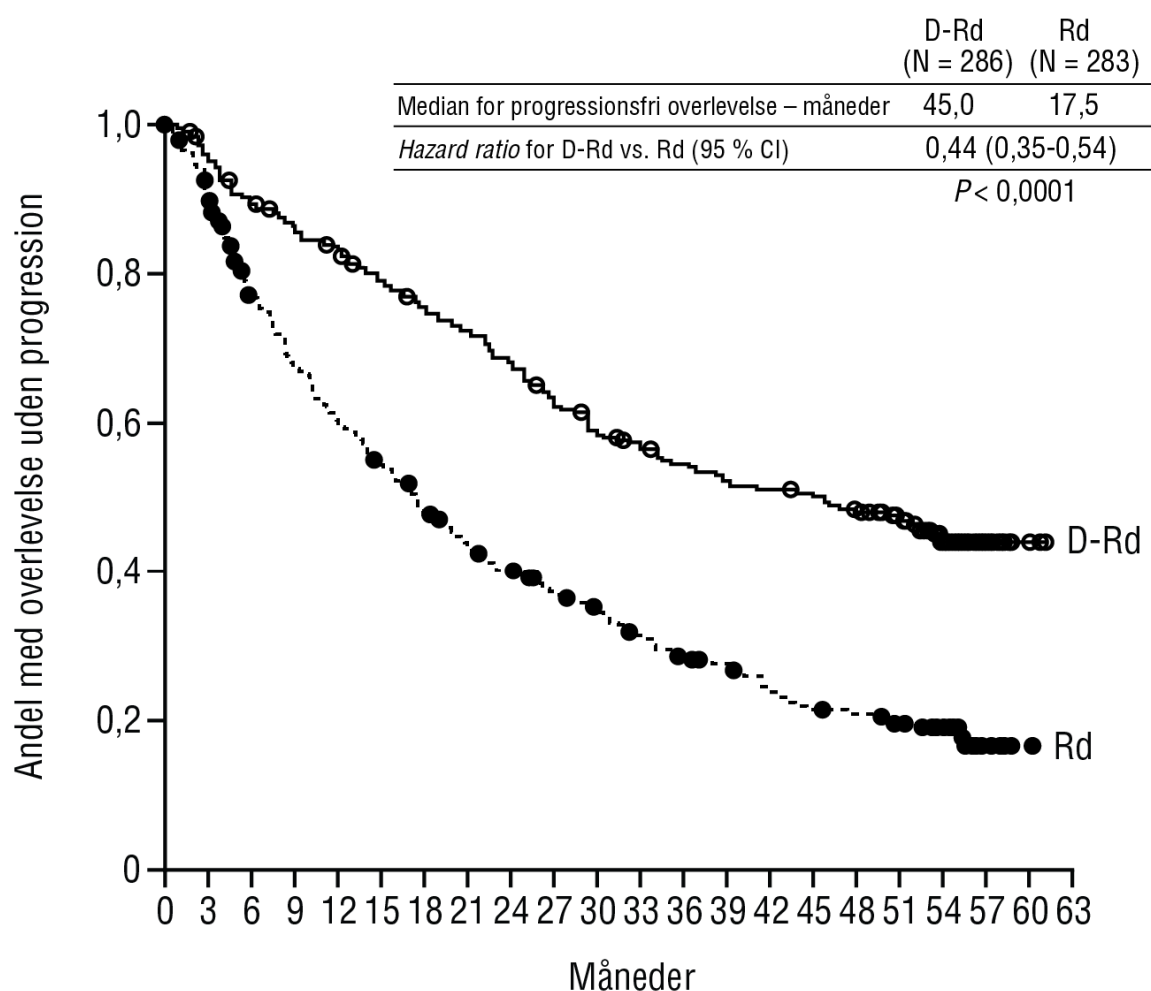
Studie MMY3003, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (DRd) med behandling med lenalidomid og lavdosis-dexamethason (Rd) hos patienter med recidiverende eller refraktær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

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

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

Med en median opfølgning på 13,5 måneder påviste den primære analyse af PFS i studiet MMY3003 en forbedring i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (HR = 0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52;  $p < 0,0001$ ). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 55 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane PFS var 45,0 måneder i DRd-armen og 17,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54;  $p < 0,0001$ ), hvilket repræsenterer en 56 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DRd (se figur 8).

**Figur 8: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3003**



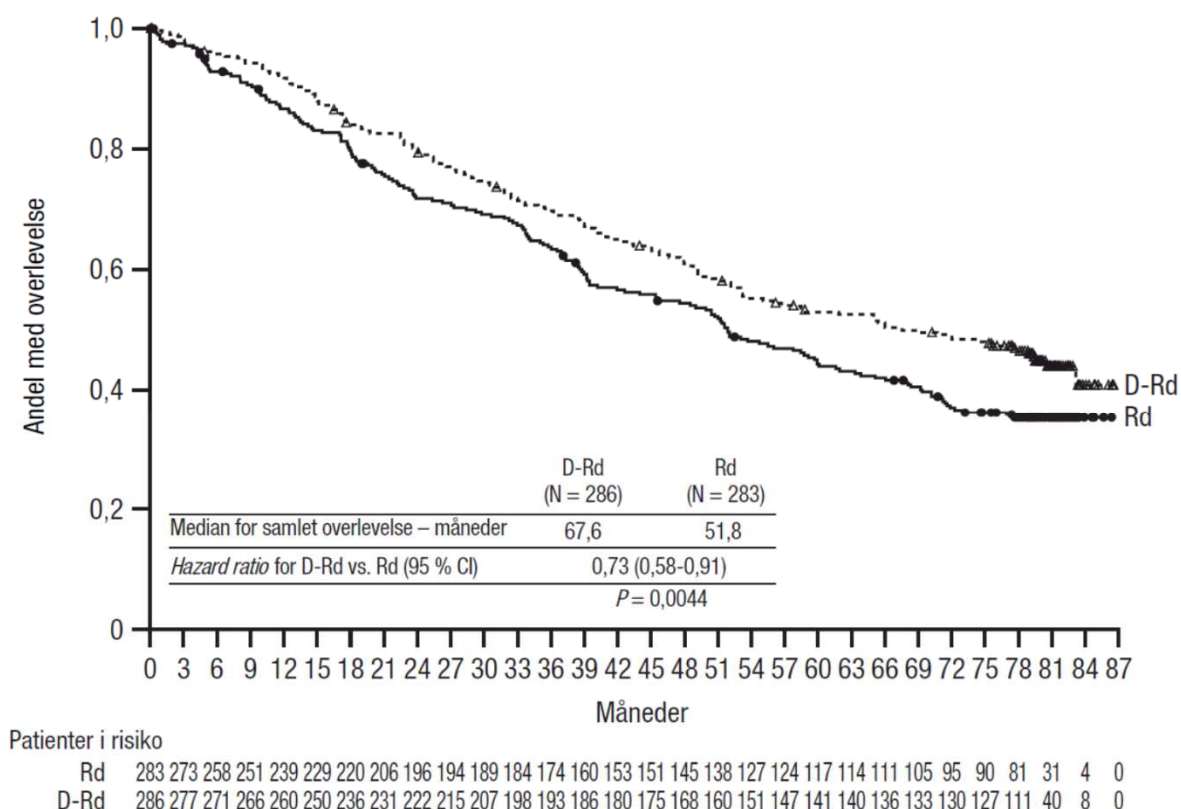
Patienter i risiko

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

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



**Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3003**



Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 17 nedenfor.

**Tabel 17: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003**

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

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

<sup>a</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>b</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10<sup>-5</sup>.

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

<sup>d</sup> p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

#### Kombinationsbehandling med bortezomib

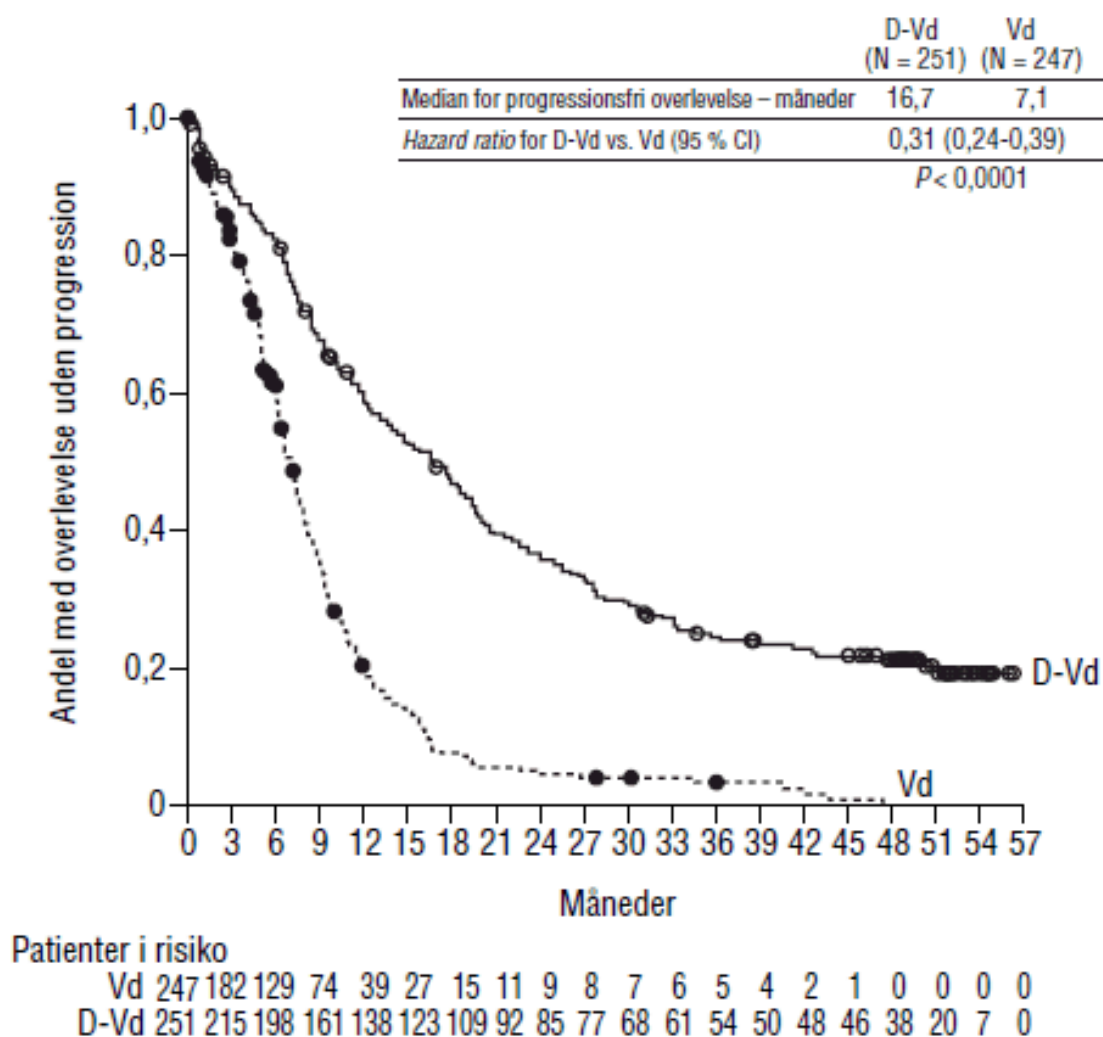
Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg intravenøs daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason (DVD) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose,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

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

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

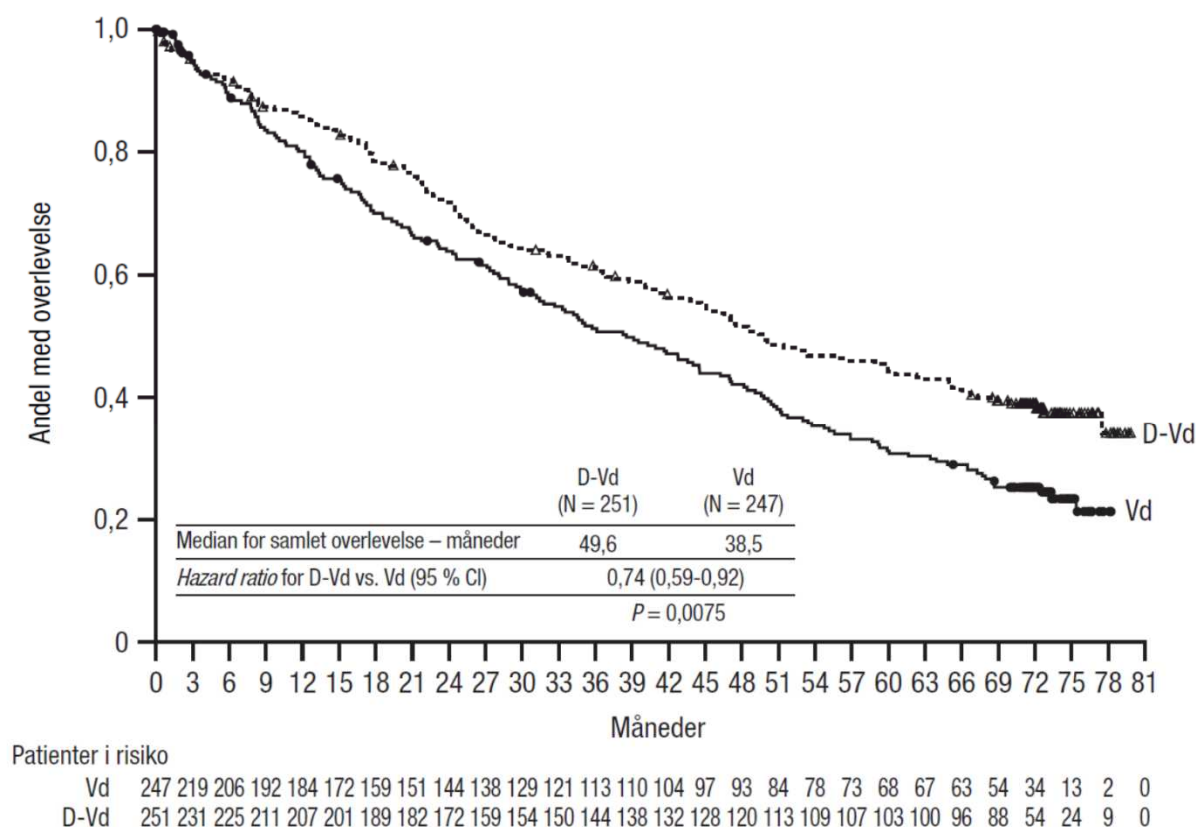
Med en median opfølgning på 7,4 måneder påviste den primære analyse af PFS i studie MMY3004 en forbedring i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS blev ikke nået i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53];  $p < 0,0001$ ). Resultaterne af en opdateret PFS-analyse efter en median opfølgning på 50 måneder viste fortsat en forbedring i PFS for patienter i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Den mediane PFS var 16,7 måneder i DVd-armen og 7,1 måneder i Vd-armen (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39];  $p$ -værdi  $< 0,0001$ ), hvilket repræsenterer en 69 % reduktion i risikoen for sygdomsprogression eller død hos patienter behandlet med DVd *versus* Vd (se figur 10).

Figur 10: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3004



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

**Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3004**



Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 18 nedenfor.

**Tabel 18: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004**

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

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

<sup>a</sup> p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi<sup>2</sup>-test*.

<sup>b</sup> Baseret på *Intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10<sup>-5</sup>.

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

<sup>d</sup> p-værdien er fra en *Fishers* eksakte test.

## Kardiel elektrofysiologi

Daratumumab har som et stort protein lav sandsynlighed for direkte ionkanalinteraktioner.

Daratumumabs indvirkning på QTc-intervallet blev evalueret i et åbent studie (studiet GEN501) med 83 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose efter infusion af daratumumab (4 til 24 mg/kg). Lineær blandet farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse indikerede ingen større stigning i gennemsnitligt QTcF-interval (dvs. større end 20 ms) ved C<sub>max</sub> for daratumumab.

## Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

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

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

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

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

## Absorption og fordeling

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

Det modelforudsete middelestimat for fordelingsvolumen for det centrale kompartment var 5,25 l (36,9 % CV) og 3,78 l for det perifere kompartment ( $V_2$ ) ved daratumumab som monoterapi. Det modellerede middelestimat for fordelingsvolumen for  $V_1$  var 4,36 l (28 % CV), og for  $V_2$  var det

2,80 l, når daratumumab blev administreret i kombination med pomalidomid og dexamethason hos patienter med myelomatose. Hos patienter med AL amyloidose er det modellerede estimerede tilsyneladende fordelingsvolumen efter subkutan administration 10,8 l (3,1 % CV). Disse resultater antyder, at daratumumab primært er lokaliseret i det vaskulære system med begrænset fordeling i ekstravaskulære væv.

### Metabolisme og elimination

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

Der blev udført en farmakokinetisk populationsanalyse med data fra studier af myelomatose med monoterapi og kombinationsbehandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, og de forudsete værdier for farmakokinetisk eksponering er anført i tabel 19. Eksponering for daratumumab var den samme for patienter behandlet med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, i monoterapi og kombinationsbehandlinger.

**Tabel 19: Daratumumab-eksponering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) eller intravenøs daratumumab (16 mg/kg) monoterapi hos patienter med myelomatose**

Farmakokinetiske parameter	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)	Intravenøs daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C <sub>dal</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C <sub>dal</sub> )	563 (177; 1.063)	472 (144; 809)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	592 (234; 1.114)	688 (369; 1.061)
AUC <sub>0-7 dage</sub> (µg/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	720 (293; 1.274)	1.187 (773; 1.619)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.017 (1.515; 7.564)	4.019 (1.740; 6.370)

De forudsete værdier for farmakokinetisk eksponering for 526 patienter med myelomatose, som er kandidater til ASCT, og som fik injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion, i kombination med VRd er anført i tabel 20.

**Tabel 20: Eksponering for daratumumab efter administration af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion (1.800 mg) i kombination med VRd hos patienter myelomatose, som er kandidater til ASCT**

Farmakokinetiske parametres	Seriers	subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C <sub>dal</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	113 (66; 171)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C <sub>dal</sub> )	651 (413; 915)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	117 (67; 179)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	678 (431; 958)
AUC <sub>0-7 dage</sub> (µg/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	643 (322; 1.027)

	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.637 (2.941; 6.522)
--	---------------------------------	----------------------

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

**Tabel 21: Daratumumabeksposering efter administration af den subkutane formulering af DARZALEX (1.800 mg) hos patienter med AL amyloidose**

Farmakokinetiske parameter	Serier	Subkutan daratumumab Median (5.; 95. percentil)
C <sub>dal</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	138 (86; 195)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis (serie 3 dag 1 C <sub>dal</sub> )	662 (315; 1.037)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	151 (88; 226)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	729 (390; 1.105)
AUC <sub>0-7 dage</sub> (µg/ml•dag)	Serie 1, 1. ugentlige dosis	908 (482; 1.365)
	Serie 2, sidste ugentlige dosis	4.855 (2.562; 7.522)

### Særlige populationer

#### *Alder og køn*

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

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

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

#### *Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført formelle studier af den subkutane formulering af DARZALEX hos patienter med nedsat leverfunktion.

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

#### *Race*

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

#### *Legemsvægt*

Administration af en standarddosis af den subkutane formulering af DARZALEX med 1.800 mg som monoterapi resulterede i en passende eksponering for alle undergrupper af legemsvægt. Hos patienter

med myelomatose var middelværdien for  $C_{dal}$  i serie 3, dag 1, i undergruppen med den laveste legemsvægt ( $\leq 65$  kg) 60 % højere og i undergruppen med den højeste legemsvægt ( $> 85$  kg) 12 % lavere end i den undergruppe, der fik intravenøs daratumumab. Hos visse patienter med en legemsvægt på  $> 120$  kg sås der en lavere eksponering, hvilket kan resultere i nedsat virkning. Denne observation er dog baseret på et begrænset antal patienter.

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

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Rekombinant human hyaluronidase (rHuPH20)

L-histidin

L-histidinhydrochlorid-monohydrat

L-methionin

Polysorbat 20

Sorbitol (E420)

Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligeligheder**

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

### **6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

3 år.

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

Klargjort sprøjte

Kemisk og fysisk stabilitet i sprøjten er blevet påvist i 24 timer på køl (2 °C - 8 °C) efterfulgt af maksimalt 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning. Ud fra en mikrobiologisk betragtning



skal produktet anvendes med det samme, medmindre den anvendte metode til åbning udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold brugerens ansvar.

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

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

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

##### Uåbnet hætteglas

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

##### Klargjort sprøjte

Klargør doseringssprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Så snart DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er blevet overført fra hætteglasset til sprøjten, kan den opbevares i op til 24 timer på køl, efterfulgt af op til 12 timer ved 15 °C - 25 °C og omgivende belysning (se pkt. 6.3). Ved opbevaring i køleskabet skal opløsningen opnå omgivende temperatur før administration.

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1101/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 6. januar 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A.   FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG  
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE  
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.   ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.   BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL  
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

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

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS  
Biotek Alle 1  
3400 Hillerød  
Danmark

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy  
Cork  
Irland

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

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG  
ANVENDELSE**

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

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

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

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

**Uddannelsesmateriale til læger og blodbanker** skal indeholde følgende nøgleelementer:

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

**Guiden til læger og blodbanker** skal omfatte følgende nøgleelementer:

- Alle patienter bør typebestemmes og screenes, før behandling med daratumumab indledes. Alternativt kan fænotypebestemmelse overvejes.
- Daratumumab-medieret positiv indirekte Coombs test (interferens med krydsmatching af blod) kan være ved i op til 6 måneder efter den sidste infusion af lægemidlet. Lægen skal derfor bede patienten om at have patientkortet på sig i 6 måneder efter afsluttet behandling.
- Daratumumab bundet til erythrocytter kan maskere påvisning af antistoffer mod minor antigener i patientens serum.
- Bestemmelse af patientens ABO- og Rh-blodtype påvirkes ikke.
- Metoderne til at mindske interferensen omfatter behandling af reagens-erythrocytter med dithiothreitol (DTT) for at bryde bindingen af daratumumab eller andre lokalt validerede metoder. Da Kell-blodtypesystemet også er følsomt for DTT-behandling, skal Kell-negative portioner leveres efter udelukkelse eller identifikation af allo-antistoffer vha. DTT-behandlede erythrocytter. Alternativt kan genotypebestemmelse overvejes.
- Hvis der bliver brug for transfusion i en nødsituation, kan der gives ikke-krydsmatched ABO/RhD-forligelige erythrocytter i henhold til den lokale blodbanks procedurer.
- I tilfælde af en planlagt transfusion skal blodbanken oplyses om denne interferens med indirekte antiglobulintest.
- Henvisning til nødvendigheden af at læse produktresuméet.
- Henvisning til nødvendigheden af at give patientkortet til patienten og opfordre denne til at læse indlægssedlen.

**Patientkortet** der skal indeholde følgende nøgleelementer:

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

- Henvisning til nødvendigheden af at læse indlægssedlen.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): Med henblik på yderligere evaluering af virkningen af subkutan daratumumab i kombination med cyclophosphamid, bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret systemisk letkæde (AL) amyloidose skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige OS-resultater for studiet AMY3001.	3. kvartal 2025

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE TIL STARTPAKKE BESTÅENDE AF 11 PAKNINGER (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
daratumumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1101/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

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

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
daratumumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1101/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE (100 mg/400 mg) (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
daratumumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.  
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning  
daratumumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

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

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til subkutan anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Må ikke omrystes.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.



Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1101/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

15 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **DARZALEX 20 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning** daratumumab

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er DARZALEX**

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

##### **Hvad anvendes DARZALEX til**

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

#### **2. Det skal du vide, før du får DARZALEX**

##### **Du må ikke få DARZALEX**

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

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

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

##### Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

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

Hvis du får infusionsrelaterede reaktioner, kan du have brug for andre lægemidler, eller det kan være nødvendigt at give infusionen langsommere eller stoppe den. Når disse reaktioner er forsvundet eller blevet bedret, kan infusionen startes igen.

Der er størst risiko for disse reaktioner efter den første infusion. Hvis du har haft en infusionsrelateret reaktion én gang, er det mindre sandsynligt, at den opstår igen. Din læge kan beslutte, at du ikke skal have DARZALEX, hvis du reagerer kraftigt på infusionen.

#### Nedsat antal blodlegemer

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

#### Blodtransfusioner

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

#### Hepatitis B

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

Kontakt omgående lægen, hvis du oplever tiltagende træthed eller gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene.

#### **Børn og unge**

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

#### **Brug af andre lægemidler sammen med DARZALEX**

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

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du og din læge vil beslutte, om fordelene for dig ved at få lægemidlet er større end risikoen for barnet.

#### **Prævention**

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

#### **Amning**

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

#### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **DARZALEX indeholder sorbitol**

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

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

## **3. Sådan får du DARZALEX**

### **Så meget vil du få**

Lægen fastsætter den rette dosis DARZALEX og en doseringsplan. Dosen af DARZALEX afhænger af din vægt.

Den sædvanlige startdosis af DARZALEX er 16 mg pr. kg legemsvægt. DARZALEX kan gives enten alene eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle myelomatose.

Når DARZALEX gives alene, gives det på følgende måde:

- en gang om ugen i de første 8 uger
- derefter hver 2. uge i 16 uger
- herefter hver 4. uge, så længe din tilstand ikke bliver værre.

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

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

### **Sådan får du lægemidlet**

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

### **Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX**

Du kan få andre lægemidler for at nedsætte risikoen for at få helvedesild.

Før hver infusion af DARZALEX vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte:

- lægemidler mod en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler mod inflammation (kortikosteroider)
- lægemidler mod feber (f.eks. paracetamol).

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

### **Patienter med vejrtrækningsproblemer**

Hvis du har vejrtrækningsproblemer som f.eks. astma eller KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), vil du få lægemidler til inhalation, som kan afhjælpe dine vejrtrækningsproblemer:

- lægemidler, der hjælper dine luftveje med at holde sig åbne (bronkodilatorer)
- lægemidler, der mindsker hævelse og irritation i dine lunger (kortikosteroider).

### **Hvis du får for meget DARZALEX**

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

### **Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have DARZALEX**

Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

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

##### **Infusionsrelaterede reaktioner**

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

Disse reaktioner inkluderer følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kulderystelser
- ondt i halsen, hoste
- kvalme
- opkastning
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- kortåndethed eller andre vejrtrækningsproblemer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- ubehag i brystet
- svimmelhed (på grund af lavt blodtryk)
- kløe
- hvæsende vejrtrækning.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- alvorlig allergisk reaktion, som kan vise sig ved hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Se afsnit 2.
- øjensmerter.
- sløret syn.

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

##### **Andre bivirkninger**

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- feber
- udpræget træthedsfølelse
- diarré
- forstoppelse
- nedsat appetit
- hovedpine
- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, følelsesløshed eller smerter
- forhøjet blodtryk
- muskelsammentrækninger
- hævede hænder, ankler eller fødder
- svaghedsfornemmelse
- rygsmerter
- kulderystelser
- lungebetændelse
- bronchitis
- luftvejsinfektioner, f.eks. i næse, bihuler eller hals
- lavt antal røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i blodet (anæmi)

- lavt antal hvide blodlegemer, som er med til at bekæmpe infektioner (neutropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antal blodplader, en type blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- unormal fornemmelse i huden (for eksempel en prikkende eller kriblende fornemmelse).

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- ophobning af væske i lungerne, så du bliver kortåndet
- influenza
- urinvejsinfektion
- alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- dehydrering
- besvimelse
- højt indhold af sukker i blodet
- lavt indhold af calcium i blodet
- lavt indhold af antistoffer kaldet "immunglobuliner" i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (hypogammaglobulinæmi)
- betændelse i bugspytkirtlen
- en type herpesvirus-infektion (cytomegalovirus-infektion)
- COVID-19.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- leverbetændelse (hepatitis).

#### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

DARZALEX opbevares på hospitalet.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

#### **DARZALEX indeholder:**

- Aktivt stof: daratumumab. En ml koncentrat indeholder 20 mg daratumumab. Hvert hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder 100 mg daratumumab. Hvert hætteglas med 20 ml koncentrat indeholder 400 mg daratumumab.



- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid-monohydrat, L-methionin, polysorbat 20, sorbitol (E420) og vand til injektionsvæsker (se "DARZALEX indeholder sorbitol" i afsnit 2).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

DARZALEX er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning og er en farveløs til gul væske.

DARZALEX leveres i en karton, der indeholder 1 hætteglas af glas.

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@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 hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Infusionsvæsken skal klargøres med aseptisk teknik på følgende måde:

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

#### Sporbarhed

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

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **DARZALEX 1 800 mg injektionsvæske, opløsning** daratumumab

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

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

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Hvad er DARZALEX**

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

##### **Hvad anvendes DARZALEX til**

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

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

#### **2. Det skal du vide, før du får DARZALEX**

##### **Du må ikke få DARZALEX**

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

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

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får DARZALEX.

##### **Infusionsrelaterede reaktioner**

DARZALEX gives som en injektion under huden (subkutan) ved hjælp af en lille kanyle. Før og efter hver injektion vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for reaktioner på injektionen (se "Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX" i afsnit 3). Sådanne reaktioner forekommer oftest i forbindelse med en første injektion, og de fleste reaktioner opstår

samme dag, som du får injektionen. Hvis du har haft en infusionsrelateret reaktion én gang, er det mindre sandsynligt, at den opstår igen. Der kan dog opstå forsinkede reaktioner op til 3-4 dage efter injektionen. Din læge kan beslutte, at du ikke skal have DARZALEX, hvis du reagerer kraftigt på injektionen.

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

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

#### Nedsat antal blodlegemer

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

#### Blodtransfusioner

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

#### Hepatitis B

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

#### **Børn og unge**

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

#### **Brug af andre lægemidler sammen med DARZALEX**

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

#### **Graviditet**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Du og din læge vil beslutte, om fordelene for dig ved at få lægemidlet er større end risikoen for barnet.

#### **Prævention**

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

#### **Amning**

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 15 ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion indeholder sorbitol**

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

## **3. Sådan får du DARZALEX**

### **Så meget vil du få**

Dosis af DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er 1.800 mg.

DARZALEX kan gives enten alene eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle myelomatose, eller sammen med andre lægemidler, som anvendes til at behandle AL amyloidose.

DARZALEX gives som regel på følgende måde:

- en gang om ugen i de første 8 uger
- derefter hver 2. uge i 16 uger
- herefter hver 4. uge, så længe din tilstand ikke bliver værre.

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

### **Sådan får du lægemidlet**

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

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

### **Lægemidler, der gives under behandling med DARZALEX**

Du kan få andre lægemidler for at nedsætte risikoen for at få helvedesild.

Før hver injektion af DARZALEX vil du få lægemidler, som kan hjælpe med at mindske risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Disse kan omfatte:

- lægemidler mod en allergisk reaktion (antihistaminer)
- lægemidler mod inflammation (kortikosteroider)
- lægemidler mod feber (f.eks. paracetamol).

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

### **Patienter med vejrtrækningsproblemer**

Hvis du har vejrtrækningsproblemer som f.eks. astma eller KOL (kronisk obstruktiv lungesygdom), vil du få lægemidler til inhalation, som kan afhjælpe dine vejrtrækningsproblemer:

- lægemidler, der hjælper dine luftveje med at holde sig åbne (bronkodilatorer)
- lægemidler, der mindsker hævelse og irritation i dine lunger (kortikosteroider).

### **Hvis du får for meget DARZALEX**

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

### **Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have DARZALEX**

Det er meget vigtigt, at du kommer til alle dine aftaler for at sikre, at behandlingen virker. Hvis du udebliver fra en aftale, skal du aftale en ny tid hurtigst muligt.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

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

### **Infusionsrelaterede reaktioner**

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

Disse reaktioner inkluderer følgende symptomer:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- kulderystelser
- ondt i halsen, hoste
- kvalme
- opkastning
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- kortåndethed eller andre vejrtrækningsproblemer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- ubehag i brystet
- svimmelhed eller ørhed (på grund af lavt blodtryk)
- kløe
- hvæsende vejrtrækning.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- alvorlig allergisk reaktion, som kan vise sig ved hævelser af ansigtet, læberne, munden, tungen eller svælget, synke- eller vejrtrækningsbesvær eller kløende udslæt (nældefeber). Se afsnit 2.
- øjensmerter
- sløret syn.

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

### **Reaktioner på injektionsstedet**

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

### **Andre bivirkninger**

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- feber
- udpræget træthedsfølelse
- diarré
- forstoppelse

- nedsat appetit
- søvnbesvær
- hovedpine
- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, følelsesløshed eller smerter
- udslæt
- muskelsammentrækninger (spasmer)
- ledsmerter
- hævede hænder, ankler eller fødder
- svaghedsfornemmelse
- rygsmerter
- lungebetændelse
- bronchitis
- luftvejsinfektioner, f.eks. i næse, bihuler eller hals
- lavt antal røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i blodet (blodmangel)
- lavt antal hvide blodlegemer, som er med til at bekæmpe infektioner (neutropeni, lymfopeni, leukopeni)
- lavt antal blodplader, en type blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- COVID-19.

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- uregelmæssig hjerterytme (atrieflimren)
- ophobning af væske i lungerne, så du bliver kortåndet
- urinvejsinfektion
- alvorlig infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- dehydrering
- højt indhold af sukker i blodet
- lavt indhold af calcium i blodet
- lavt indhold af antistoffer kaldet "immunglobuliner" i blodet, som hjælper med at bekæmpe infektioner (hypogammaglobulinæmi)
- svimmelhedsfornemmelse
- besvimelse
- smerter i musklerne i brystregionen
- influenza
- kulderystelser
- kløe
- unormal fornemmelse i huden (for eksempel en prikkende eller kriblende fornemmelse)
- betændelse i bugspytkirtlen
- forhøjet blodtryk.

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- leverbetændelse (hepatitis)
- en type herpesvirus-infektion (cytomegalovirus-infektion).

### **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion opbevares på hospitalet eller klinikken.



Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

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

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

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **DARZALEX indeholder:**

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

### **Udseende og pakningsstørrelser**

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er en farveløs til gul væske.

DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion leveres i en karton, der indeholder 1 enkelt dosis hætteglas af glas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική 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 hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

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

**Κόπος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

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

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

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

- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion er kompatibel med sprøjter af polypropylen eller polyethylen, subkutane infusionssæt af polypropylen, polyethylen eller polyvinylchlorid (PVC) samt overførsels- og injektionskanyler af rustfrit stål.
- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion skal fremstå som en klar til opaliserende og farveløs til gul opløsning. Opløsningen må ikke anvendes, hvis den indeholder uigennemsigtige partikler, er misfarvet eller indeholder andre fremmedlegemer.
- Tag DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion ud af køleskabet (2 °C - 8 °C), og lad hætteglasset stå, til det har nået den omgivende temperatur (15 °C - 30 °C). Ikke anbrudte hætteglas kan opbevares ved omgivende temperatur og omgivende belysning i maksimalt 24 timer i den originale æske for at beskytte mod lys. Skal beskyttes mod direkte sollys. Må ikke omrystes.
- Klargør doseringssprøjten under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.
- For at undgå tilstopning af kanylen skal injektionskanylen eller det subkutane infusionssæt kobles til sprøjten umiddelbart før injektionen.

**Opbevaring af den klargjorte sprøjte**

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

**Administration**

- Injicer 15 ml DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion i det subkutane væv over abdomen cirka 7,5 cm til højre eller venstre for navlen over cirka 3-5 minutter. DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må ikke injiceres andre steder på kroppen, da der ikke foreligger nogen data.
- Der skal skiftes mellem injektionsstederne fra den ene injektion til den anden.
- DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må aldrig injiceres på steder, hvor huden er rød, har blå mærker, er øm eller hård eller i områder med arvæv.

- Hold en pause under administrationen eller nedsæt hastigheden, hvis patienten oplever smerter. Hvis smerterne ikke lindres ved at nedsætte injektionshastigheden, kan den resterende dosis indgives på et andet injektionssted på den modsatte side af abdomen.
- Under behandling med DARZALEX injektionsvæske, opløsning til subkutan injektion må der ikke administreres andre lægemidler til subkutan anvendelse på det samme sted som DARZALEX.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Sporbarhed

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