

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 κ -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 og 20 ml DARZALEX indeholder henholdsvis 0,4 mmol (9,3 mg) og 1,6 mmol (37,3 mg) natrium.

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 ^a	hver anden uge (i alt 8 doser)
Uge 25 og frem, indtil sygdomsprogression ^b	hver fjerde uge

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infusionshastigheder

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

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

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

	Fortyndet volumen	Initial hastighed (første time)	Stigning i hastighed ^a	Maksimal hastighed
Infusion i uge 1				
<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
Infusion i uge 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Efterfølgende infusioner (uge 3 og derefter, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

-
- ^a Trinvis forøgelse af infusionshastigheden bør kun overvejes ved fravær af infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er).
- ^b Der bør kun anvendes et fortyndingsvolumen på 500 ml for 16 mg/kg dosen ved fravær af IRR'er i den foregående uge. Ellers skal der anvendes et fortyndingsvolumen på 1 000 ml.
- ^c Der bør kun anvendes en modificeret initialhastighed (100 ml/time) ved efterfølgende infusioner (dvs. uge 3 og derefter) ved fravær af IRR'er ved de foregående infusioner. Ellers fortsættes der med instruktionerne i tabellen for infusionshastigheden for uge 2.

Håndtering af infusionsrelaterede reaktioner

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

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

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

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

Glemt dosis

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

Dosisjustering

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

Lægemidler, der anbefales til samtidig indgivelse

Lægemidler før infusion

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

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

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

- Antipyretikum (paracetamol 650 til 1 000 mg oralt)
- Antihistamin (diphenhydramin 25 til 50 mg oralt eller intravenøst eller ækvivalent hermed).

Lægemidler efter infusion

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

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

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

Profylakse mod reaktivering af herpes zoster-virus

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Administration

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infusionsrelaterede reaktioner

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

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

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

Størstedelen af IRR'erne forekom efter den første infusion og var af grad 1-2 (se pkt. 4.8). 4 % af alle patienter fik en IRR ved mere end én infusion. Svære reaktioner, herunder bronkospasme, hypoxi, dyspnø, hypertension, larynxødem og lungeødem 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 og hypotension (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 (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 vare 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.

Hjælpstoffer

Hvert hætteglas med 5 ml og 20 ml DARZALEX indeholder henholdsvis 0,4 mmol (9,3 mg) og 1,6 mmol (37,3 mg) natrium. Dette svarer til henholdsvis 0,46 % og 1,86 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Da daratumumab er et monoklonalt IgG1 κ -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 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 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 monoclonale sygdomsimmunglobuliner (M-protein). Dette kan medføre falsk positive SPE- og IFE-analyseresultater hos patienter med IgG kappa-myelomprotein og påvirke den indledende vurdering af komplet respons i henhold til kriterierne fra *International Myeloma Working Group* (IMWG). Hos patienter med vedvarende meget godt delvist respons, og hvor der er mistanke om daratumumab-interferens, skal det overvejes at anvende en valideret, daratumumab-specifik IFE-analyse for at skelne daratumumab fra andre tilbageværende endogene M-proteiner i serum fra patienten for at lette bestemmelsen af et komplet respons.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/antikonception

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

Graviditet

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

Amning

Det er ukendt, om daratumumab udskilles i human mælk.

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger uanset grad (≥ 20 % patienter) var IRR'er, træthed, kvalme, diarré, forstoppelse, 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
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i øvre luftveje ^a	Meget almindelig	41	3
	Bronchitis ^a		17	2
	Pneumoni ^a		16	10
	Urinvejsinfektion	Almindelig	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Cytomegalovirus-infektion ^a		1	< 1*
Reaktivering af hepatitis B-virus ^b	Ikke almindelig	-	-	
Blod og lymfesystem	Neutropeni ^a	Meget almindelig	44	39
	Trombocytopeni ^a		31	19
	Anæmi ^a		27	12
	Lymfopeni ^a		14	11
	Leukopeni ^a		12	6
Immunsystemet	Hypo-gammaglobulinæmi ^a	Almindelig	3	< 1*
	Anafylaktisk reaktion ^b	Sjælden	-	-
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	12	1
	Hyperglykæmi	Almindelig	7	3
	Hypokalcæmi		6	1
	Dehydrering		3	1*
Nervesystemet	Perifer sensorisk neuropati	Meget almindelig	32	3
	Hovedpine		12	< 1*
	Paræstesi		11	< 1
	Synkope	Almindelig	2	2*
Hjerte	Atrieflimren	Almindelig	4	1
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^a	Meget almindelig	10	5
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste ^a	Meget almindelig	25	< 1*
	Dyspnø ^a		21	3
	Pulmonalt ødem ^a	Almindelig	1	< 1

Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse	Meget almindelig	33	1
	Diarré		32	4
	Kvalme		26	2*
	Opkastning		16	1*
	Pancreatitis ^a	Almindelig	1	1
Knogler, led, muskler og bindevæv	Rygsmærter	Meget almindelig	18	2
	Muskelspasmer		14	< 1*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Meget almindelig	26	4
	Perifert ødem ^a		26	1
	Pyrexia		23	2
	Asteni		21	2
	Kulderystelser	Almindelig	9	< 1*
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion ^c	Meget almindelig	40	4

* Ingen grad 4.

^a Angiver gruppering af termer.

^b Bivirkning efter markedsføring.

^c Infusionsrelateret reaktion omfatter termer fastlagt af investigatorene som værende relateret til infusion, se nedenfor.

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, hypoxi og hypertension. Andre IRR'er omfattede tilstoppet næse, hoste, kulderystelser, irritation i svælget, 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 (≥ 65 år), pneumoni og sepsis. Blandt patienter med nydiagnosticeret myelomatose, som ikke var kandidater til autolog stamcelletransplantation (n = 710), var den mest almindelige bivirkning, som forekom hyppigere hos ældre (≥ 75 år), pneumoni.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

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, monoclonale antistoffer, ATC-kode: L01XC24.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -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 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_{regs}) og B-celler (CD38+B_{regs}) mindskes på grund af daratumumab-medieret cellelyse. T-celler (CD3+, CD4+ og CD8+) vides også at udtrykke CD38 afhængigt af 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-cellereceptorer, at T-cellernes klonalitet blev øget ved behandling med daratumumab, hvilket tyder på immunmodulerende virkninger, som kan bidrage til det kliniske respons.

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

Farmakodynamisk virkning

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

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

Immunogenicitet

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Nydiagnosticeret myelomatose

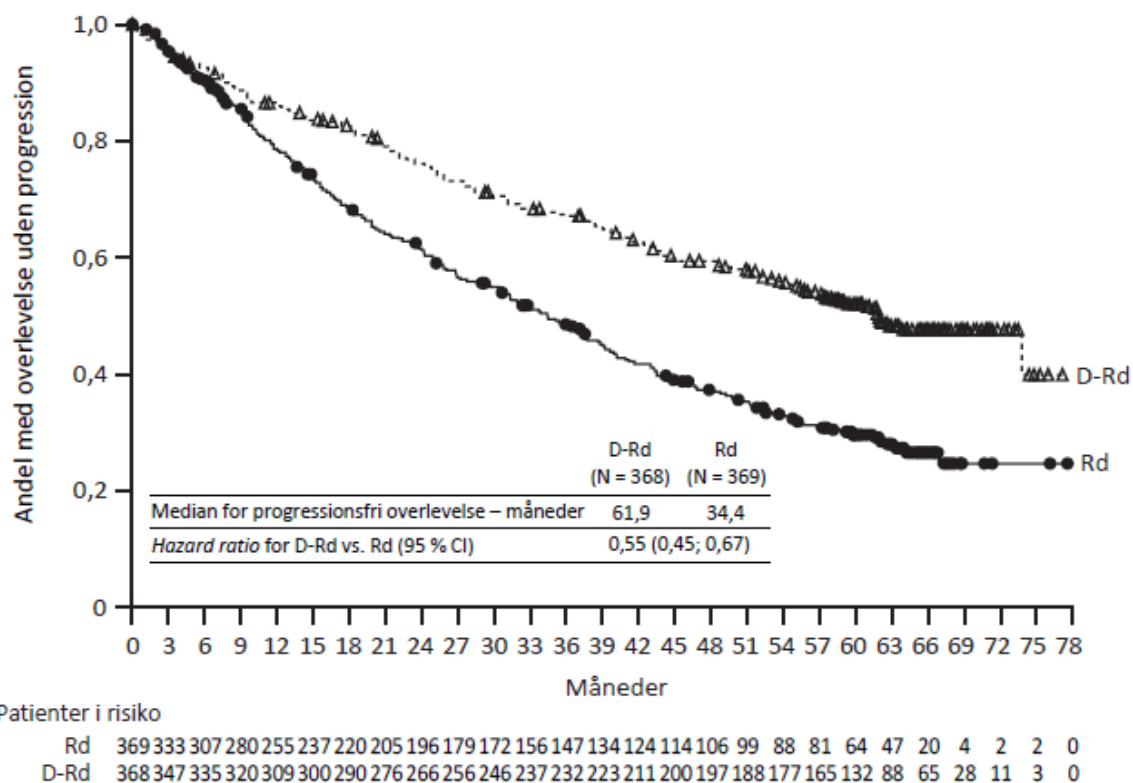
Kombinationsbehandling med lenalidomid og dexamethason hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation

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

I alt 737 patienter blev randomiseret: 368 til DRd-armen, og 369 til Rd-armen. Demografi og sygdoms karakteristika 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 . Syvogtve 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).

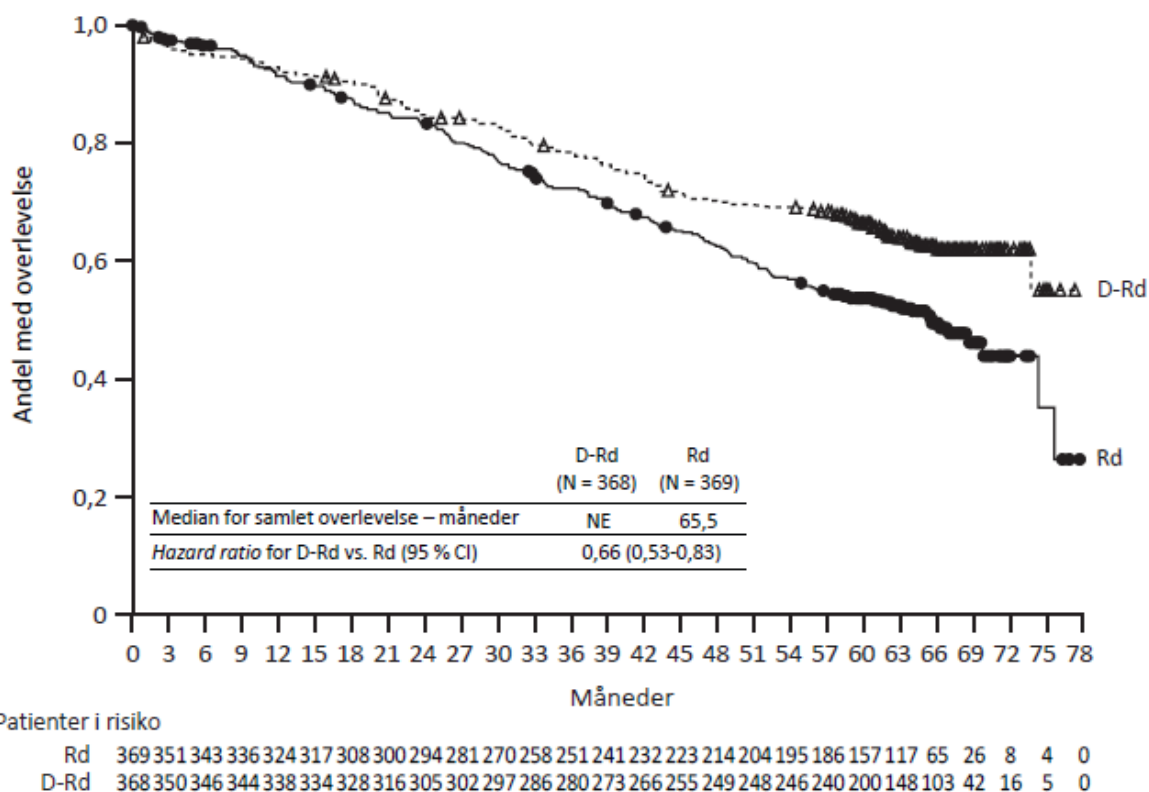
Med en median opfølgning på 28 måneder viste den primære analyse af PFS i studie MMY3008 en forbedring i DRd-armen i forhold til Rd-armen. Den mediane PFS blev ikke nået i DRd-armen og var 31,9 måneder i Rd-armen (*hazard ratio* [HR] = 0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$), hvilket repræsenterede 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 64 måneder viste fortsat en forbedring i OS hos patienter i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Den mediane OS blev ikke nået i DRd-armen og var 65,5 måneder i Rd-armen (HR = 0,66; 95 % CI: 0,53; 0,83).

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



Yderligere effektresultater fra studie MMY3008 præsenteres i tabel 7 nedenfor.

Tabel 7: Yderligere effektresultater fra studie MMY3008^a

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

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

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

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

^e p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 1,05 måneder (interval: 0,2 til 12,1 måneder) i DRd-gruppen og 1,05 måneder (interval: 0,3 til 15,3 måneder) i Rd-gruppen. Den mediane varighed af

respons blev ikke nået i DRd-gruppen og var 34,7 måneder (95 % CI: 30,8; kan ikke estimeres) i Rd-gruppen.

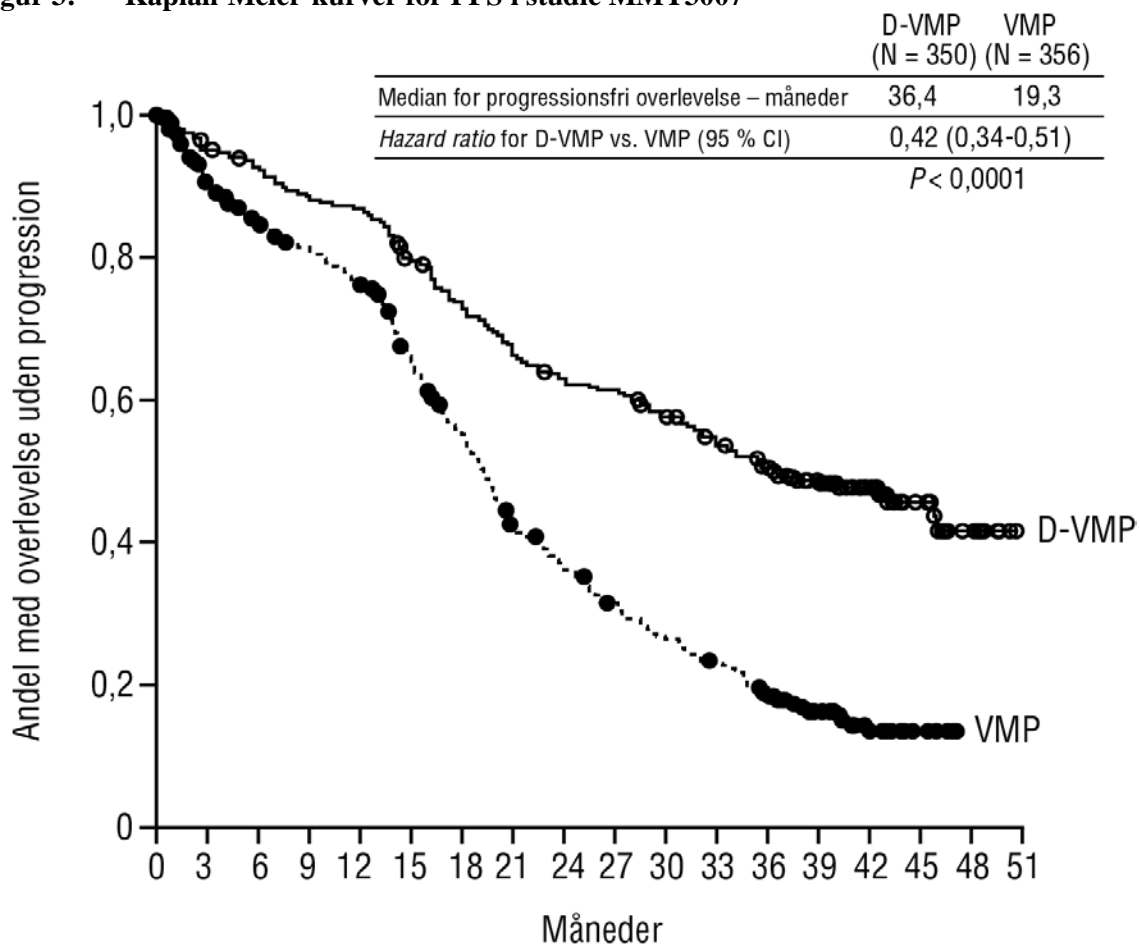
Kombinationsbehandling med bortezomib, melphalan og prednison (VMP) hos patienter, som ikke er kandidater til autolog stamcelletransplantation

Studie MMY3007, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib, melphalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos patienter med nydiagnosticeret myelomatose. Bortezomib blev administreret via subkutan injektion med en dosis på 1,3 mg/m² 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/m² melphalan og 60 mg/m² 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 \geq 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

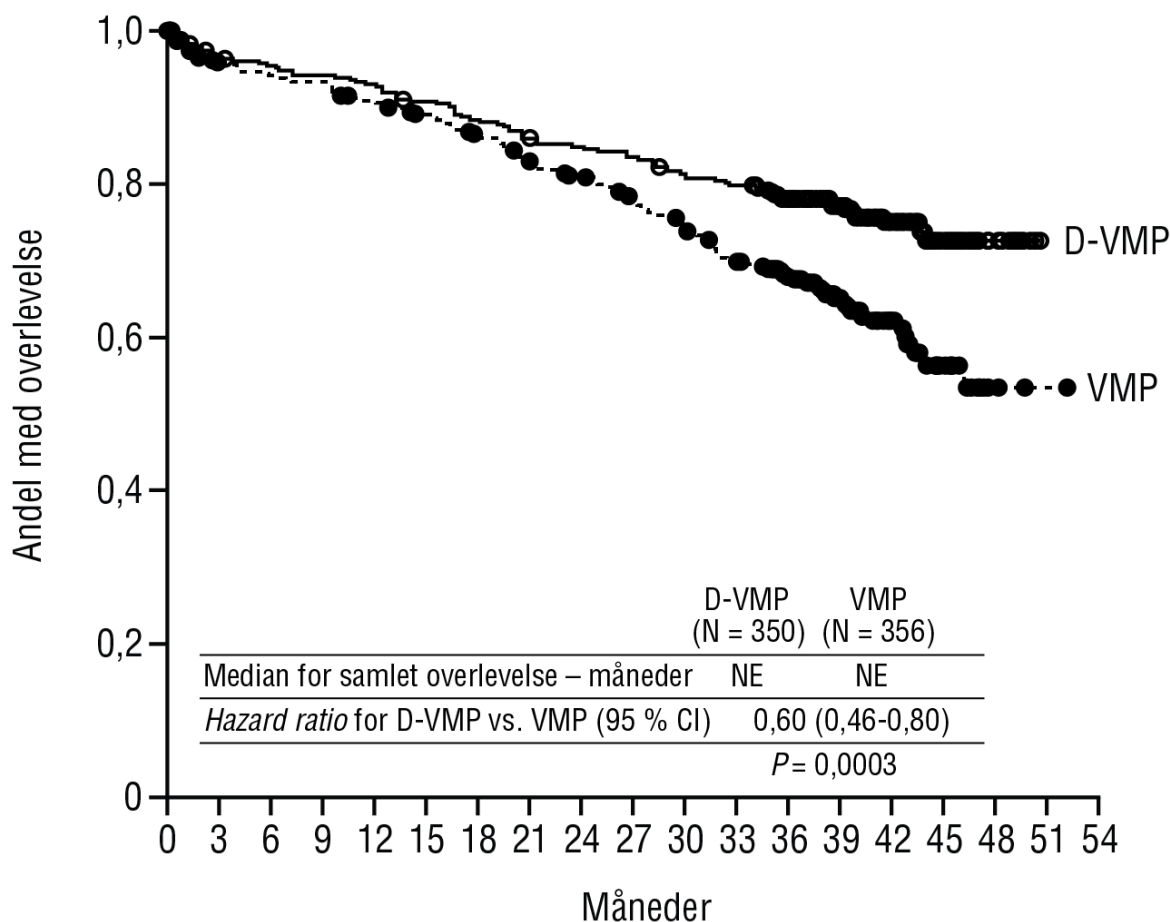


Patienter i risiko

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. Median OS blev ikke nået i nogen af armene.

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



Patienter i risiko

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Yderligere effektresultater fra studie MMY3007 præsenteres i tabel 8 nedenfor.

Tabel 8: Yderligere effektresultater fra studie MMY3007^a

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

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

^a Baseret på *Intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

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

^e p-værdi fra *Fishers* eksakte test.

Hos patienter med respons var mediantiden til respons 0,79 måneder (interval: 0,4 til 15,5 måneder) i D-VMP-gruppen og 0,82 måneder (interval: 0,7 til 12,6 måneder) i VMP-gruppen. Den mediane varighed af respons blev ikke nået i D-VMP-gruppen og var 21,3 måneder (interval: 18,4, kan ikke estimeres) i VMP-gruppen.

Der blev udført en undergruppeanalyse med patienter, som var mindst 70 år, eller som var 65-69 år og havde en ECOG-performancescore på 2, eller som var under 65 år og havde signifikant komorbiditet eller en ECOG-performancescore på 2 (D-VMP: n = 273, VMP: n = 270). 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, 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/m² 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 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 9: Effektresultater fra studie MMY3006^a

	D-VTd (n = 543)	VTd (n = 542)	P-værdi ^b
Responsvurdering på dag 100 efter transplantation			
Stringent komplet respons (sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
CR eller bedre (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Meget godt delvist respons eller bedre (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-negativitet ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Oddsratio med 95 % CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-negativitet i kombination med CR eller bedre ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Oddsratio med 95 % CI ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

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

^a Baseret på *intent-to-treat*-population.

^b p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

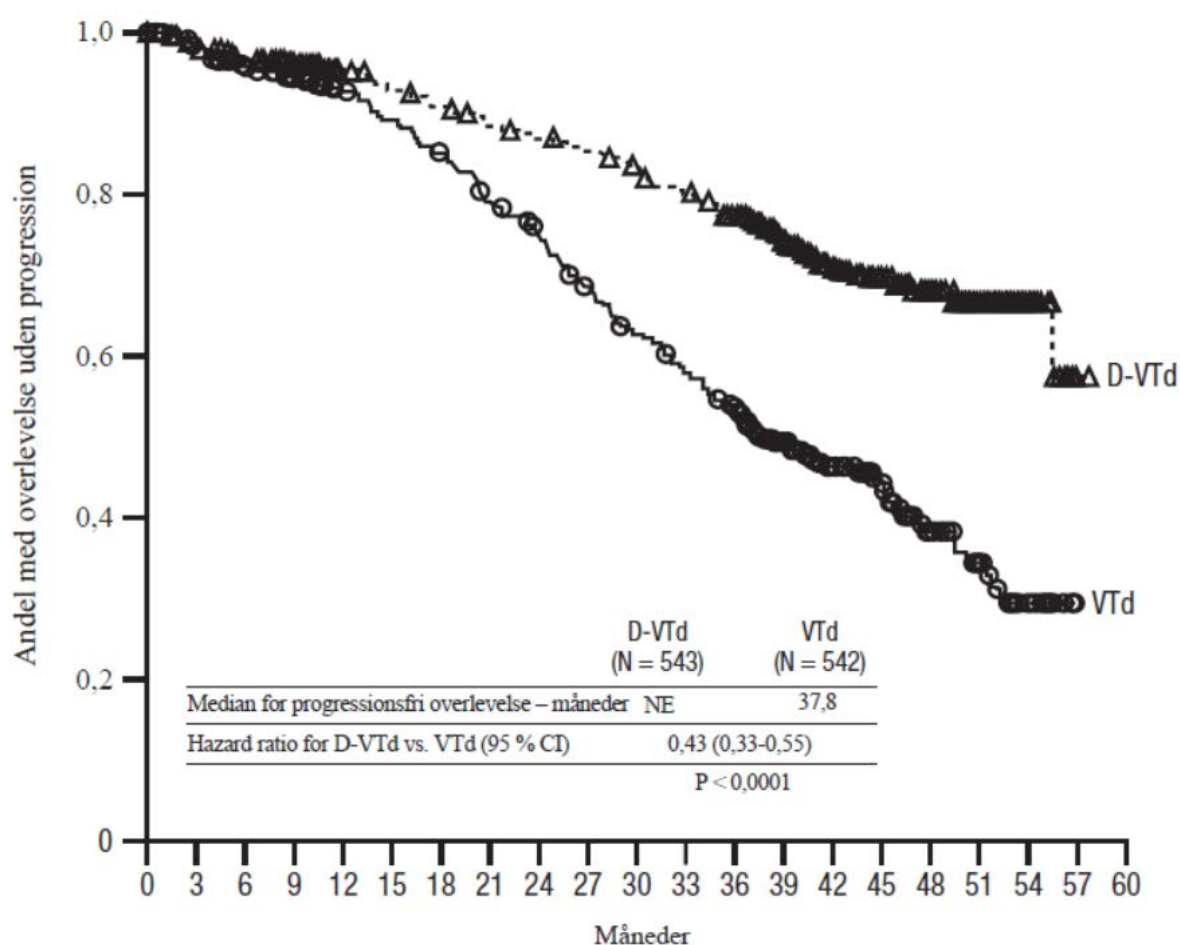
^c Baseret på en tærskel på 10⁻⁵.

^d Uanset respons ifølge IMWG.

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

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

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



Patienter i risiko

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

Recidiverende/refraktær myelomatose

Monoterapi:

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

I studiet MMY2002 fik 106 patienter med recidiverende og refraktær myelomatose 16 mg/kg DARZALEX indtil sygdomsprogression. Medianalderen var 63,5 år (31 til 84 år), 11 % af patienterne var ≥ 75 år, 49 % var mænd, og 79 % var 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 alkylende 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

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

¹ Primært effekt mål (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 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 alkylere 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.

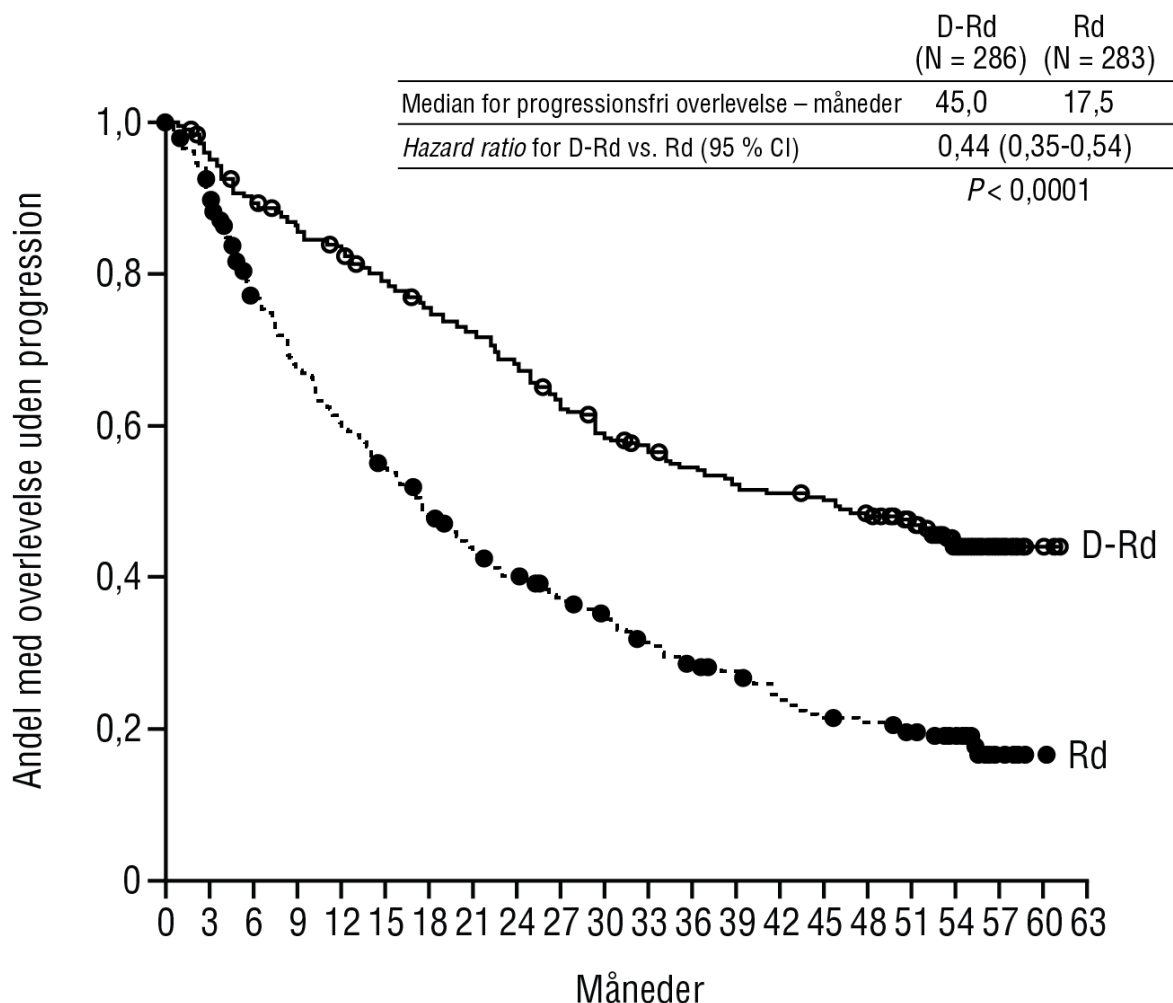
Kombinationsbehandling med lenalidomid

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

Yderligere effektresultater fra studie MMY3003 præsenteres i tabel 11 nedenfor.

Tabel 11: Yderligere effektresultater fra studie MMY3003

Antal patienter med evaluerbart respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Samlet respons (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-værdi ^a	< 0,0001	
Stringent komplet respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplet respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Meget godt delvist respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielt respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)

Mediantid til respons [måneder (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Median responsvarighed [måneder (95 % CI)]	NE (NE; NE)	17,4 (17,4; NE)
Forekomst af negativ MRD (95 % CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Oddsratio med 95 % CI ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
P-værdi ^d	< 0,0001	

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

^a p-værdi fra *Cochran Mantel-Haenszel Chi²-test*.

^b Baseret på *Intent-to-treat*-populationen og tærskel på 10⁻⁵.

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

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

Median OS blev ikke nået i nogen af behandlingsgrupperne. Med en samlet median opfølgning på 13,5 måneder var *hazard ratio* for OS 0,64 (95 % CI: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

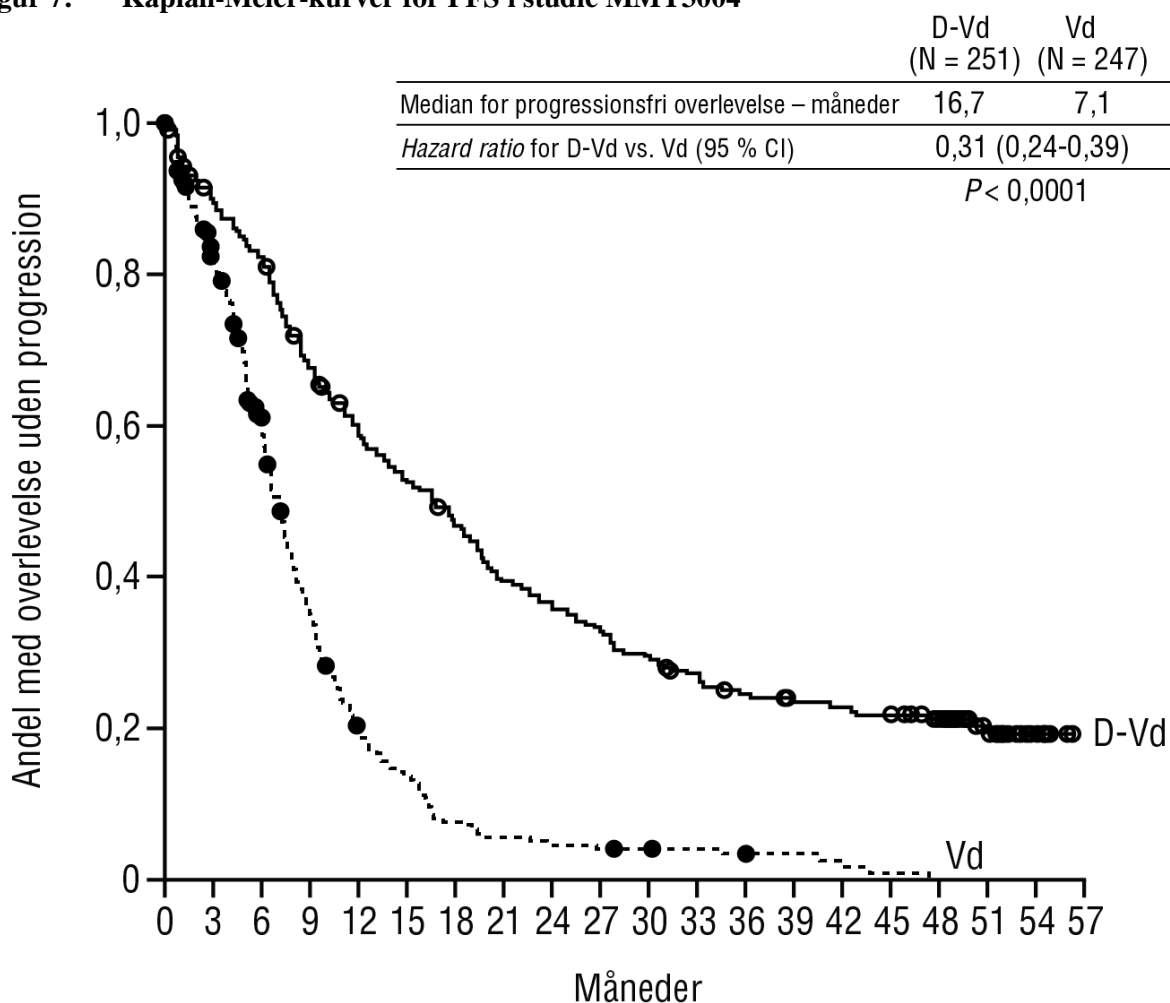
Kombinationsbehandling med bortezomib

Studie MMY3004, et åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-studie, sammenlignede behandling med 16 mg/kg DARZALEX i kombination med bortezomib og dexamethason (DVd) med behandling med bortezomib og dexamethason (Vd) hos patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. Bortezomib blev administreret som subkutan injektion eller intravenøs injektion i en dosis på 1,3 mg/m² kropsoverfladeareal to gange om ugen i to uger (dag 1, 4, 8 og 11) i gentagne behandlingsserier på 21 dage (3 uger) i 8 serier i alt. Dexamethason blev administreret oralt med en dosis på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver af de 8 bortezomib-serier (80 mg/uge i to af tre uger i bortezomib-serien) eller en reduceret dosis på 20 mg/uge for patienter ≥ 75 år, med BMI < 18,5, med dårligt kontrolleret diabetes mellitus eller med tidligere intolerance over for steroidbehandling. På dagene med infusion af DARZALEX blev 20 mg af dexamethason-dosen administreret som præmedicinering. DARZALEX-behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

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

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

Figur 7: Kaplan-Meier-kurver for PFS i studie MMY3004



Patienter i risiko

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Yderligere effektresultater fra studie MMY3004 præsenteres i tabel 12 nedenfor.

Tabel 12: Yderligere effektresultater fra studie MMY3004

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

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

^a p-værdi fra Cochran Mantel-Haenszel χ^2 -test.

^b Baseret på Intent-to-treat-populationen og tærskel på 10^{-5} .

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

^d p-værdien er fra en Fishers eksakte test.

Median OS blev ikke nået for nogen af behandlingsgrupperne. Med en samlet median opfølgning på 7,4 måneder (95 % CI: 0,0; 14,9) var *hazard ratio* for OS 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,26; $p = 0,2975$).

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 [CrCl] ≥ 90 ml/min), 621 patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl < 90 og ≥ 60 ml/min), 523 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl < 60 og ≥ 30 ml/min) og 27 patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i terminalstadiet (CrCl < 30 ml/min) indgik i analysen. Der blev ikke observeret klinisk betydningsfulde forskelle i eksponeringen for daratumumab mellem patienter med nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

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

Der blev udført fire individuelle farmakokinetiske populationsanalyser hos patienter, som fik daratumumab som monoterapi eller forskellige kombinationsbehandlinger (analyse 1-4) med i alt 1 404 patienter med normal leverfunktion (total-bilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] \leq 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

Koncentreret eddikesyre
Mannitol (E421)
Polysorbat 20
Natriumacetattrihydrat
Natriumchlorid
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

2 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.

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 aluminiumsforsøgling med *flip-off*-låg indeholdende 100 mg daratumumab. Pakningsstørrelse: 1 hætteglas.

20 ml koncentrat i hætteglas af type 1 med elastomerlukke og aluminiumsforsøgling 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.
- Administrer infusionsvæsken via intravenøs infusion med et infusionsæt, 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 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/1/16/1101/001
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

02/2022

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