

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

DARZALEX 20 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

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

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

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass med 5 ml og 20 ml DARZALEX inneholder hhv. 0,4 mmol og 1,6 mmol (9,3 mg og 37,3 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er fargeløs til gul.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

DARZALEX er indisert:

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

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

## Dosering

### *Nydiagnostisert myelomatose*

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (6-ukers syklusregime) for pasienter hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt:

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

**Tabell 1: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison ([VMP], doseringsregime med 6-ukers syklus)**

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

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

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

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

### *Residiverende/refraktær myelomatose*

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

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

**Tabell 2: Doseringsplan for DARZALEX ved monoterapi og i kombinasjon med lenalidomid (doseringsregime med 4-ukers syklus)**

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

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

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

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

Doseringsplan i kombinasjon med bortezomib (3-ukers syklusregime):

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

**Tabell 3: Doseringsplan for DARZALEX i kombinasjon med bortezomib (doseringsregime med 3-ukers syklus)**

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

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

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

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

### Infusjonshastighet

Etter fortykning skal DARZALEX-infusjonen administreres intravenøst med innledende infusjonshastighet presentert i tabell 4 nedenfor. Gradvis økning av infusjonshastigheten bør overveies kun ved fravær av infusjonsreaksjoner.

For å forenkle administrasjonen kan den første dosen på 16 mg/kg i uke 1 fordeles på to påfølgende dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2, se tabell 4 nedenfor.

**Tabell 4: Infusjonshastighet ved administrasjon av DARZALEX (16 mg/kg)**

	Fortynnings- volum	Innledende hastighet (første time)	Økning av hastighet <sup>a</sup>	Maksimal hastighet
<b>Uke 1 infusjon</b>				
<i>Alternativ 1 (enkeltdoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
<i>Alternativ 2 (splitdoseinfusjon)</i>				
Uke 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
Uke 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
<b>Uke 2 (16 mg/kg) infusjon<sup>b</sup></b>	500 ml	50 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time
<b>Påfølgende (fra og med uke 3, 16 mg/kg) infusjoner<sup>c</sup></b>	500 ml	100 ml/time	50 ml/time hver time	200 ml/time

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

<sup>b</sup> Et fortynningsvolum på 500 ml til dosen 16 mg/kg skal kun brukes hvis det ikke var noen IRR forrige uke. Ellers brukes et fortynningsvolum på 1000 ml.

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

### Håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

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

### Glemt dose

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

### Dosemodifisering

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

### Anbefalte samtidige legemidler

#### *Pre-infusjonsmedisinering*

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

- Kortikosteroid (med lang eller middels virketid)
  - Monoterapi:  
Metylprednisolon 100 mg, eller likeverdig, gitt intravenøst. Etter andre infusjon kan dosen av kortikosteroid reduseres (oral eller intravenøs metylprednisolon 60 mg).
  - Kombinasjonsbehandling:  
Deksametason 20 mg (eller likeverdig) gitt før hver DARZALEX-infusjon (se pkt. 5.1). Deksametason gis intravenøst før første DARZALEX-infusjon, og oral administrasjon kan overveies før påfølgende infusjoner. Ytterligere kortikosteroidspesifikt bakgrunnsregime (f.eks. prednison) skal ikke tas på dager med DARZALEX-infusjon når pasienter har fått deksametason som en pre-medisinering.
- Antipyretikum (oral paracetamol 650 til 1000 mg)
- Antihistamin (oral eller intravenøs difenhydramin 25 til 50 mg eller likeverdig).

#### *Post-infusjonsmedisinering*

Post-infusjonsmedisinering skal gis for å redusere risikoen for forsinkede infusjonsrelaterte reaksjoner, som følger:

##### Monoterapi:

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

##### Kombinasjonsbehandling:

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

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

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

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

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

#### *Eldre*

Ingen dosejustering anses nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av DARZALEX hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

#### Administrasjonsmåte

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

DARZALEX kan forårsake alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR), inkludert anafylaktiske reaksjoner (se pkt. 4.8).

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

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

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

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

For å redusere risikoen for forsinket IRR skal orale kortikosteroider gis til alle pasienter etter DARZALEX-infusjoner. I tillegg skal det hos pasienter med anamnese med kronisk obstruktiv lungesykdom overveies å bruke post-infusjonsmedisinering (f.eks. inhalasjonssteroider, bronkodilatorer med kort og lang virketid) for å håndtere eventuelle luftveiskomplikasjoner (se pkt. 4.2).

#### Nøytropeni/Trombocytopeni

DARZALEX kan øke nøytropeni og trombocytopeni induert av bakgrunnsterapi (se pkt. 4.8). Foreta komplett blodcelletelling regelmessig under behandling i henhold til tilvirkers forskrivningsinformasjon for bakgrunnsterapier. Overvåk pasienter med nøytropeni for tegn på infeksjon. Det kan være nødvendig å utsette DARZALEX for at blodcelletallet skal normaliseres. Ingen dosereduksjon av DARZALEX er anbefalt. Overvei støttebehandling med transfusjoner eller vekstfaktorer.

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

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

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

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

#### Interferens med bestemmelse av komplett respons

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

#### Hepatitt B-virus (HBV)-reaktivering

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

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

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

#### Hjelpestoffer

Hvert hetteglass med 5 ml og 20 ml DARZALEX inneholder hhv. 0,4 mmol og 1,6 mmol (9,3 mg og 37,3 mg) natrium. Dette tilsvarer henholdsvis 0,46 % og 1,86 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Sporbarhet

For å bedre sporbarheten av biologiske legemidler, skal handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte preparatet tydelig registreres.

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

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

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

Kliniske farmakokinetiske undersøkelser av pomalidomid, talidomid og bortezomib indikerte ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom DARZALEX og disse kombinasjonsbehandlingene.

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

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

#### Interferens med serumproteinelektroforese og immunfikseringstester

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

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

#### Kvinner i fertil alder/Prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og i 3 måneder etter seponering av daratumumabbehandling.

#### Graviditet

Det foreligger ingen data fra mennesker eller dyr for vurdering av risikoen ved bruk av daratumumab under graviditet. Det er kjent at IgG1 monoklonale antistoffer passerer placenten etter første trimester av graviditeten. Daratumumab skal derfor ikke brukes under graviditet, hvis ikke fordelene av behandling for moren anses å oppveie mulig risiko for fosteret. Dersom pasienten blir gravid under bruk av dette legemidlet, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

#### Amming

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

Maternalt IgG skilles ut i morsmelk hos mennesker, men går ikke over i sirkulasjonen hos nyfødte og spedbarn i betydelige mengder da de brytes ned i gastrointestinaltraktus og ikke absorberes.

Effekten av daratumumab på nyfødte/spedbarn er ukjent. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med DARZALEX skal avsluttes.

#### Fertilitet

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

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

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene ( $\geq 20\%$ ) var infusjonsreaksjoner, fatigue, kvalme, diaré, muskelspasmer, pyreksi, hoste, nøyttropeni, trombocytopeni, anemi, perifer sensorisk nevropati og øvre luftveisinfeksjon. Alvorlige bivirkninger var pneumoni, øvre luftveisinfeksjon, lungeødem, influensa, pyreksi, diaré og atrieflimmer.

#### Bivirkningstabell

Tabell 5 oppsummerer bivirkningene som oppsto hos pasienter som fikk DARZALEX. Data reflekterer eksponering for DARZALEX (16 mg/kg) hos 1166 pasienter med myelomatose, inkludert 872 pasienter i tre fase III-studier med aktiv kontroll som fikk DARZALEX i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd, n = 283, studie MMY3003), bortezomib og deksametason (DVD, n = 243, studie MMY3004), eller bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP, n = 346, studie MMY3007) og fem ublindede kliniske studier hvor pasienter fikk DARZALEX i kombinasjon med

pomalidomid og deksametason (DPd, n = 103), i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (n = 35) eller som monoterapi (n = 156). Bivirkninger etter markedsføring er også inkludert. Frekvenser er definert som svært svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad, hvis relevant.

**Tabell 5: Bivirkninger hos myelomatosepasienter behandlet med DARZALEX 16 mg/kg**

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni <sup>a</sup>	Svært vanlige	16	11
	Øvre luftveisinfeksjon <sup>a</sup>		50	5
	Influenza <sup>a</sup>	Vanlige	4	1*
	Hepatitt B-virusreakivering <sup>b</sup>	Mindre vanlige	-	-
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni <sup>a</sup>	Svært vanlige	46	38
	Trombocytopeni <sup>a</sup>		40	27
	Anaemi <sup>a</sup>		30	16
	Lymfopeni <sup>a</sup>		10	8
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk reaksjon <sup>b</sup>	Sjeldne	-	-
Nevrologiske sykdommer	Perifer sensorisk nevropati	Svært vanlige	22	2
	Hodepine	Svært vanlige	11	< 1*
Hjertesykdommer	Atrieflimmer	Vanlige	4	1
Karsykdommer	Hypertensjon <sup>a</sup>	Svært vanlige	10	5
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste <sup>a</sup>	Svært vanlige	27	< 1*
	Dyspné <sup>a</sup>		19	3
	Lungeødem <sup>a</sup>	Vanlige	1	1
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	31	3
	Kvalme		22	1*
	Oppkast		15	1*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelspasmer	Svært vanlige	13	< 1*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue	Svært vanlige	28	5
	Pyreksi		21	1*
	Perifert ødem <sup>a</sup>		19	1
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon <sup>c</sup>	Svært vanlige	42	5

\* Ingen grad 4

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

<sup>b</sup> Bivirkning etter markedsføring

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

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

I kliniske studier (monoterapi og kombinasjonsbehandlinger, N = 1166) var forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner uavhengig av grad 40 % ved første (16 mg/kg, uke 1) infusjon av DARZALEX, 2 % ved infusjon i uke 2 og 4 % ved påfølgende infusjoner. Færre enn 1 % av pasientene hadde en grad 3 infusjonsrelatert reaksjon ved uke 2 eller påfølgende infusjoner. Grad 4 infusjonsreaksjoner ble rapportert hos 2/1166 (0,2 %) av pasientene.

Median tid til en reaksjon oppsto var 1,4 timer (variasjon: 0 til 72,8 timer). Forekomsten av infusjonsjusteringer på grunn av reaksjoner var 37 %. Median infusjonsvarighet for 16 mg/kg ved uke 1, uke 2 og påfølgende infusjoner var henholdsvis 7, 4,3 og 3,4 timer.

Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner omfattet bronkospasme, dyspné, larynxødem, lungeødem, hypoksi og hypertensjon. Andre infusjonsrelaterte reaksjoner omfattet tett nese, hoste, frysninger, halsirritasjon, oppkast og kvalme (se pkt. 4.4).

I studie MMY1001 fikk pasienter som fikk daratumumab kombinasjonsbehandling (n = 97) den første daratumumabdosen på 16 mg/kg i uke 1 fordelt på to dager, dvs. 8 mg/kg på henholdsvis dag 1 og dag 2. Forekomsten av infusjonsrelaterte reaksjoner uavhengig av grad var 42 %, hvor 36 % av



pasientene fikk infusjonsrelaterte reaksjoner på dag 1 i uke 1, 4 % på dag 2 i uke 1 og 8 % ved påfølgende infusjoner. Median tid til en reaksjon oppsto var 1,8 timer (variasjon: 0,1 til 5,4 timer). Forekomsten av infusjonsavbrudd på grunn av reaksjoner var 30 %. Median infusjonsvarighet var 4,2 timer for uke 1 dag 1, 4,2 timer for uke 1 dag 2 og 3,4 timer ved påfølgende infusjoner.

### Infeksjoner

Hos pasienter som fikk DARZALEX i kombinasjonsbehandling ble infeksjoner av grad 3 eller 4 rapportert med DARZALEX-kombinasjoner og bakgrunnsterapier (DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 27 %, Rd: 23 %; D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DPd: 28 %). Pneumoni var den vanligst rapporterte alvorlige (grad 3 eller 4) infeksjonen på tvers av studiene. Seponering av behandling på grunn av infeksjoner ble rapportert hos 1 % til 5 % av pasientene. Fatale infeksjoner var generelt balansert mellom DARZALEX-holdige regimer og armer med aktiv kontroll (< 2 %) i de kontrollerte studiene og var hovedsakelig pneumoni og sepsis.

### Hemolyse

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

### Andre spesielle populasjoner

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

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

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

### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C24

### Virkningsmekanisme

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

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

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

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

#### Farmakodynamiske effekter

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

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

#### Immunogenisitet

Pasienter behandlet med daratumumab monoterapi (n = 199) og kombinasjonsbehandling (n = 412) ble evaluert for anti-terapeutisk antistoffrespons overfor daratumumab ved flere tidspunkter under behandling og inntil 8 uker etter avsluttet behandling. Etter oppstart av daratumumabbehandling testet ingen av monoterapi-pasientene og 2 av de 412 pasientene som fikk kombinasjonsbehandling positivt for daratumumabantistoffer; 1 av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling utviklet midlertidig nøytraliserende antistoffer mot daratumumab.

Analysene som ble brukt har imidlertid begrensninger med hensyn til påvisning av daratumumabantistoffer i nærvær av høye konsentrasjoner av daratumumab. Det er derfor mulig at forekomsten av antistoffutvikling ikke er fastslått med sikkerhet.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Nydiagnostisert myelomatose*

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

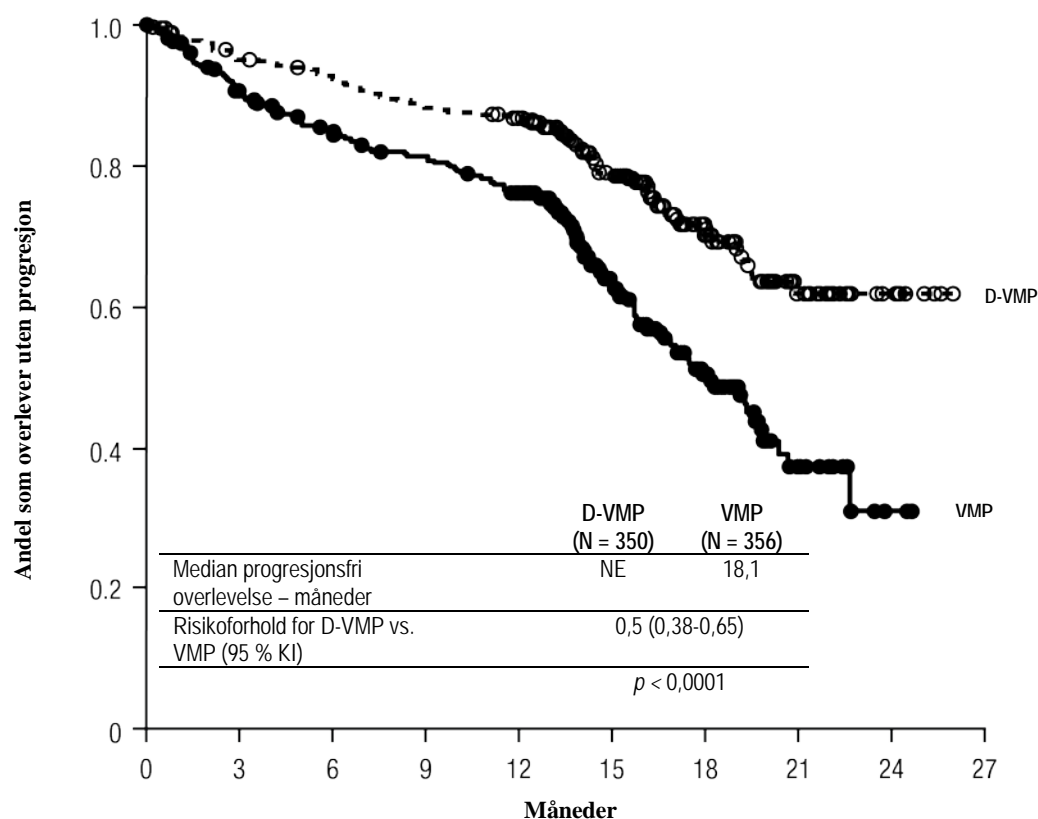
Studie MMY3007, en åpen, randomisert, fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon with bortezomib, melfalan og prednison (D-VMP) med behandling med VMP hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose. Bortezomib ble gitt ved subkutan (s.c.) injeksjon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

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

Den primære analysen av PFS i studie MMY3007 viste en bedring i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 18,1 måneder i VMP-armen

(risikoforhold [HR] = 0,5; 95 % KI: 0,38, 0,65;  $p < 0,0001$ ), som representerer 50 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med D-VMP. Resultater fra en oppdatert PFS-analyse ca. 4 måneder etter opprinnelig klinisk cutoff, fortsatte å vise en bedring i PFS for pasienter i D-VMP-armen sammenlignet med VMP-armen. Median PFS ble ikke nådd i D-VMP-armen og var 19,3 måneder i VMP-armen (HR = 0,46; 95 % KI: 0,36, 0,60;  $p < 0,0001$ ).

**Figur 1: Kaplan-Meier kurve for primæranalyse av PFS i studie MMY3007**



Antall pasienter med risiko										
VMP	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0
D-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0
VMP										

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007 er presentert i tabell 6 nedenfor.

**Tabell 6: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3007<sup>a</sup>**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Residiverende/refraktær myelomatose*

##### Monoterapi:

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

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

Effektrésultater fra den forhåndsdefinerte interimanalysen basert på vurdering av en uavhengig komité (Independent Review Committee, IRC) er presentert i tabell 7 nedenfor.

**Tabell 7: IRC-vurderte effektrésultater for studie MMY2002**

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

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

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

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

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

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

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

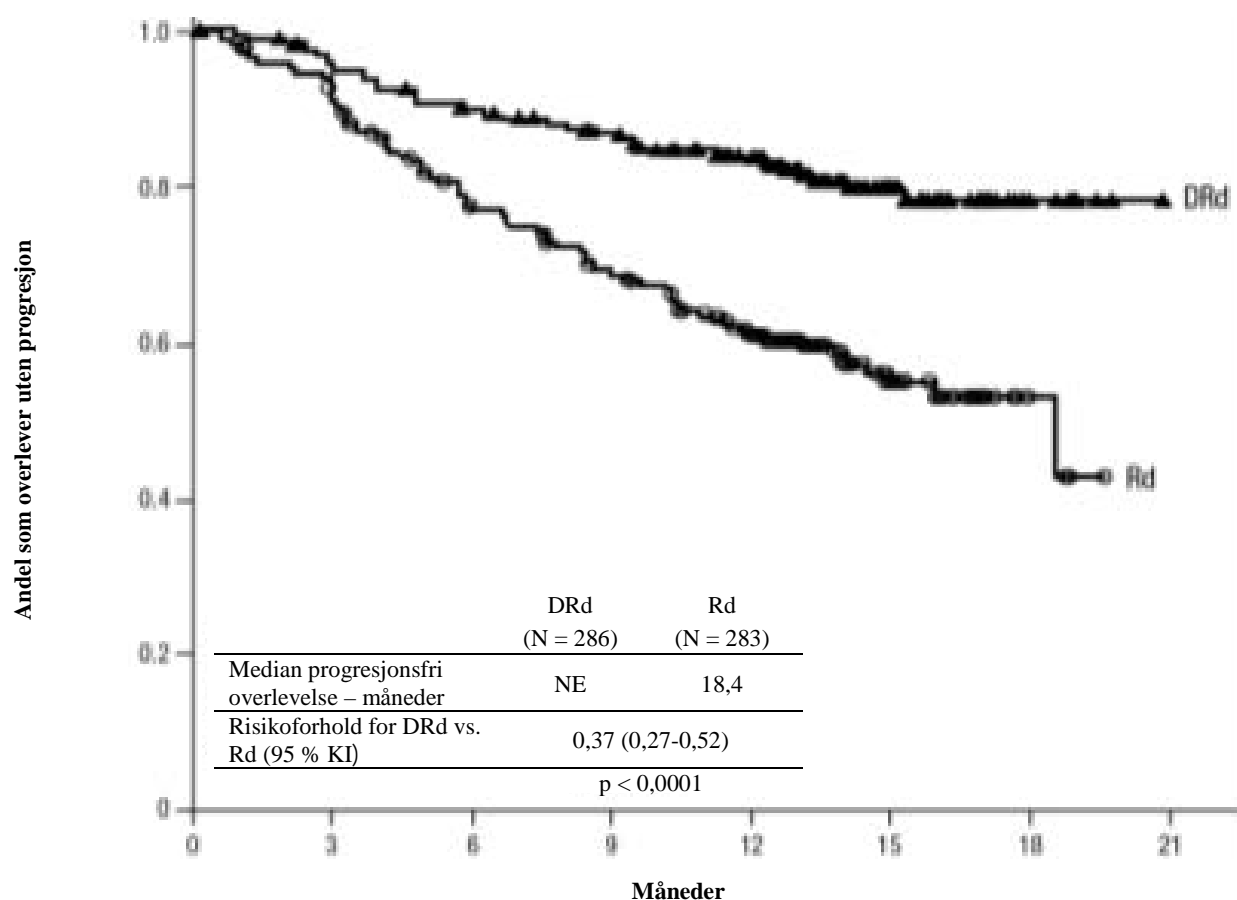
Kombinasjonsbehandling med lenalidomid:

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

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

Studie MMY3003 viste en bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) i DRd-armen sammenlignet med Rd-armen. Median PFS var ikke nådd i DRd-armen og var 18,4 måneder i Rd-armen (risikoforhold [HR] = 0,37; 95 % KI: 0,27, 0,52;  $p < 0,0001$ ), som representerer 63 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DRd (se figur 2).

**Figur 2: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3003**



Antall med risiko

Rd	283	249	206	179	139	36	5	0
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003 er presentert i tabell 8 nedenfor.

**Tabell 8: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3003**

Antall pasienter med evaluerbar respons	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-verdi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplett respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Svært god partiell respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiell respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Median tid til respons [måneder (95 % KI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1, 1,9)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4, NE)
MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup> (%)	29,0 (23,8, 34,7)	7,8 (4,9, 11,5)
Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>	4,85 (2,93, 8,03)	
p-verdi <sup>d</sup>	< 0,000001	

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

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

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-4}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra en chi-kvadrat-test basert på sannsynlighetstest.

Median OS ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Ved en samlet median oppfølgingstid på 13,5 måneder var risikoforholdet for OS 0,64 (95 % KI: 0,40, 1,01; p = 0,0534).

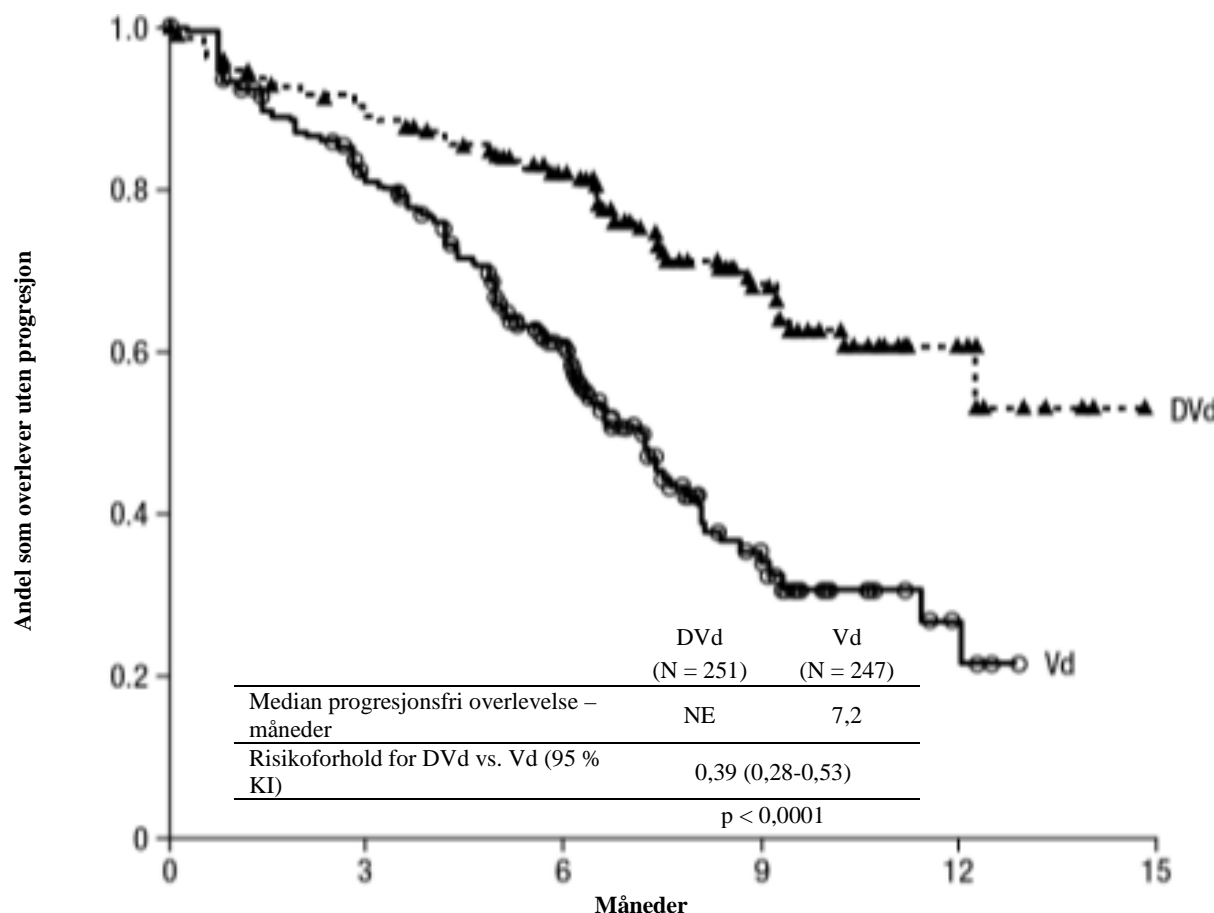
Kombinasjonsbehandling med bortezomib:

Studie MMY3004, en åpen, randomisert fase III-studie med aktiv kontroll, sammenlignet behandling med DARZALEX 16 mg/kg i kombinasjon med bortezomib og deksametason (DVd) mot behandling med bortezomib og deksametason (Vd) hos pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose som hadde fått minst én tidligere behandling. Bortezomib ble gitt ved s.c. injeksjon eller i.v. infusjon i en dose på 1,3 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate to ganger i uken i to uker (dag 1, 4, 8 og 11) av gjentatte 21-dagers [3-ukers] behandlingssykluser, i totalt 8 sykluser. Deksametason ble gitt oralt i en dose på 20 mg på dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 i hver av de 8 bortezomibsyklusene (80 mg/uke i to av tre uker av bortezomibsyklusen) eller en redusert dose på 20 mg/uke for pasienter > 75 år, BMI < 18,5, dårlig kontrollert diabetes mellitus eller tidligere intoleranse overfor steroidbehandling. På dagene med DARZALEX-infusjon gis deksametason-dosen på 20 mg som en pre-infusjonsmedisinering. DARZALEX-behandlingen fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

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

Studie MMY3004 viste en bedring i PFS i DVd-armen sammenlignet med Vd-armen. Median PFS var ikke nådd i DVd-armen og var 7,2 måneder i Vd-armen (HR [95 % KI]: 0,39 [0,28, 0,53], p-verdi < 0,0001), som representerer 61 % reduksjon i risiko for sykdomsprogresjon eller dødsfall hos pasienter behandlet med DVd vs. Vd (se figur 3).

**Figur 3: Kaplan-Meier kurve for PFS i studie MMY3004**



Antall med risiko

Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004 er presentert i tabell 9 nedenfor.

**Tabell 9: Ytterligere effektresultater fra studie MMY3004**

Antall pasienter med evaluerbar respons	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Total respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-verdi <sup>a</sup>	< 0,0001	
Stringent komplett respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplett respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Svært god partiell respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiell respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Median tid til respons [måneder (variasjon:)]	0,9 (0,8, 1,4)	1,6 (1,5, 2,1)
Median responsvarighet [måneder (95% KI)]	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7, 11,3)
MRD negativrate (95 % KI) <sup>b</sup>	13,5 % (9,6 %, 18,4 %)	2,8% (1,1 %, 5,8 %)
Oddsforhold med 95 % KI <sup>c</sup>	5,37 (2,33, 12,37)	
p-verdi <sup>d</sup>	0,000006	

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

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

<sup>b</sup> Basert på "Intent-to-treat"-populasjon og grenseverdi  $10^{-4}$ .

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

<sup>d</sup> p-verdi er fra en chi-kvadrat-test basert på sannsynlighetstest.

Median OS ble ikke nådd i noen av behandlingsgruppene. Ved en samlet median oppfølgingstid på 7,4 måneder (95 % KI: 0,0, 14,9) var risikoforholdet for OS 0,77 (95 % KI: 0,47, 1,26; p = 0,2975).



### Hjertets elektrofysiologi

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

### Pediatrisk populasjon

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

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

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

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

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

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

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

To ytterligere populasjonsfarmakokinetiske analyser (analyse 2 og analyse 3) ble utført hos pasienter med myelomatose som fikk kombinasjonsbehandlinger med daratumumab. Daratumumabs konsentrasjon-tid-profil var lik etter monoterapi og kombinasjonsbehandling. Gjennomsnittlig anslått

terminal halveringstid forbundet med lineær clearance ved kombinasjonsbehandling var ca. 22-23 dager.

Basert på de tre populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-3) ble kroppsvekt identifisert som statistisk signifikant kovariat for daratumumabclearance. Kroppsvektbasert dosering er derfor en egnet doseringsstrategi for myelomatosepasienter.

Simulering av farmakokinetikken til daratumumab ble utført for alle anbefalte doseringsplaner hos 1309 pasienter med myelomatose. Simuleringsresultatene bekreftet at split- og enkeltdosering av første dose gir lik farmakokinetikk, med unntak av den farmakokinetiske profilen første behandlingsdag.

#### Spesielle populasjoner

##### *Alder og kjønn*

Basert på de tre individuelle populasjonsfarmakokinetiske analysene (analyse 1-3) av pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-3) hadde alder (variasjon: 31-93 år) ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til daratumumab, og eksponeringen for daratumumab var lik hos yngre (alder < 65 år, n = 515) og eldre (alder ≥ 65 år til < 75 år, n = 562, alder ≥ 75 år, n = 181) pasienter.

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

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen formelle studier av daratumumab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er blitt utført. Tre individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført basert på tidligere nyrefunksjonsdata fra pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-3), og inkluderte totalt 381 pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance [CrCl] ≥ 90 ml/minutt), 480 med lett nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 90 og ≥ 60 ml/minutt), 376 med moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 60 og ≥ 30 ml/minutt) og 20 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (CrCl < 30 ml/minutt). Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og de med normal nyrefunksjon.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

Tre individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-3), og inkluderte totalt 1081 pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin [TB] og aspartataminotransferase [ASAT] ≤ øvre normalgrense [ULN]), 159 med lett nedsatt leverfunksjon (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eller ASAT > ULN) og 7 pasienter med moderat (TB > 1,5 x til 3,0 x ULN, n = 6) eller alvorlig (TB > 3,0 x ULN, n = 1) nedsatt leverfunksjon. Ingen klinisk relevante forskjeller i eksponering for daratumumab ble observert mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og de med normal leverfunksjon.

##### *Rase*

Basert på tre individuelle populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter som fikk daratumumab monoterapi eller ulike kombinasjonsbehandlinger (analyse 1-3), var eksponeringen for daratumumab lik hos hvite (n = 1046) og ikke-hvite (n = 212) forsøkspersoner.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

#### Karsinogenitet og mutagenitet

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

### Reproduksjonstoksikologi

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

### Fertilitet

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Konsentrert eddiksyre  
Mannitol (E421)  
Polysorbat 20  
Natriumacetattrihydrat  
Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Uåpnede hetteglass

24 måneder

#### Etter fortynning

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

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

5 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 100 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.  
20 ml konsentrat i et hetteglass av type 1-glass med elastomerlukking og aluminiumsforsegling med flip-off lokk inneholdende 400 mg daratumumab. Pakningsstørrelse på 1 hetteglass.  
DARZALEX leveres også som en startpakke inneholdende 11 hetteglass: (6 x 5 ml hetteglass + 5 x 20 ml hetteglass).

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

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.  
Tilbered infusjonsvæske, oppløsning ved hjelp av aseptisk teknikk som følger:

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

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

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2016  
Dato for siste fornyelse: 24. april 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

06/2019

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