

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 100 mg af daratumumabi (20 mg daratumumab í ml).  
Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 400 mg af daratumumabi (20 mg daratumumab í ml).

Daratumumab er einstofna manna IgG1 $\kappa$  mótefni gegn CD38 mótefnavaka sem er framleitt í spendýrafrumulínu (eggjastokkum kínaverskra hamstra) með DNA raðbrigðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með 5 ml af DARZALEX inniheldur 0,4 mmól (9,3 mg) af natríum og hettuglas með 20 ml af DARZALEX inniheldur 1,6 mmól (37,3 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.  
Lausnin er litlaus til gul.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

DARZALEX er ætlað:

- í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexametasoni eða með bortezomíbi, melphaláni og prednisoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuúgræðsla á ekki við.
- í samsettri meðferð með bortezomíbi, talídomídi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuúgræðsla á við.
- í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexametasoni, eða bortezomíbi og dexametasoni, til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem fengið hafa a.m.k. eina fyrri meðferð.
- sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við endurkomnu mergæxli sem svarar ekki fyrri meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og sjúkdómur hefur versnað á síðustu meðferð.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf DARZALEX á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns í umhverfi þar sem búnaður til endurlífgunar er til staðar.

Gefa skal lyf fyrir og eftir innrennsli til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli með daratumumabi. Sjá hér á eftir „Ráðlögð samhliða lyfjagjöf“, „Meðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli“ og kafla 4.4.

### Skammtar

Skammtaáætlun við samsetta meðferð með lenalidomídi (4-vikna meðferðarlostur) og í einlyfjameðferð Ráðlagður skammtur er DARZALEX 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 1.

**Tafla 1: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með lenalidomídi og dexametasoni (Rd) (4-vikna meðferðarlostur) og einlyfjameðferð**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 8	vikulega (samts 8 skammtar)
Vikur 9 til 24 <sup>a</sup>	á tveggja vikna fresti (samts 8 skammtar)
Vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 9

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 25

Gefa á 40 mg/viku af dexametasoni (eða minnka skammt niður í 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára).

Varðandi skammta og áætlunir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

*Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomíbi, melphaláni og prednisoni (6-vikna meðferðarlostur)*

Ráðlagður skammtur er DARZALEX 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 2.

**Tafla 2: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomíbi, melphaláni og prednisoni (JVP); 6-vikna meðferðarlostur**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 6	vikulega (samts 6 skammtar)
Vikur 7 til 54 <sup>a</sup>	á þriggja vikna fresti (samts 16 skammtar)
Vika 55 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 3-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 7

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 55

Bortezomib er gefið tvisvar sinnum í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í fyrstu 6-vikna meðferðarlostunni og síðan **einu sinni** í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í átta 6-vikna meðferðarlostur til viðbótar. Sjá upplýsingar í kafla 5.1 um VMP skammt og skammtaáætlun þegar það er gefið samhliða DARZALEX.

*Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomíbi, talidomídi og dexametasoni (4-vikna meðferðarlostur) hjá nýgreindum sjúklingum þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við*

Ráðlagður skammtur er DARZALEX 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 3.

**Tafla 3: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomíbi, talidomídi og dexametasoni (JVTd); 4-vikna meðferðarlostur**

Meðferðarfasi	Vikur	Áætlun
Innleiðslufasi	Vikur 1 til 8	vikulega (samts 8 skammtar)
	Vikur 9 til 16 <sup>a</sup>	á tveggja vikna fresti (samts 4 skammtar)
Hlé vegna háskammta krabbameinslyfjameðferðar og samgena stofnfrumuígræðslu		
Upprætingarfasi (consolidation)	Vikur 1 til 8 <sup>b</sup>	á tveggja vikna fresti (samts 4 skammtar)

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 9

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 1 þegar meðferð er hafin á ný eftir samgena stofnfrumuígræðslu

Gefa á 40 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í lotum 1 og 2, og 40 mg á dögum 1-2 og 20 mg á lyfjagjafardögum eftir það (dögum 8, 9, 15, 16) í lotum 3-4. Gefa á 20 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16 í lotum 5 og 6.

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

*Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi (3-vikna meðferðarlotur)*

Ráðlagður skammtur er DARZALEX 16 mg/kg líkamsþyngdar gefið í innrennsli í bláæð samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 4.

**Tafla 4: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomibi og dexametasoni (Vd) (3-vikna meðferðarlotur)**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 9	vikulega (samtals 9 skammtar)
Vikur 10 til 24 <sup>a</sup>	á þriggja vikna fresti (samtals 5 skammtar)
Vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 3-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 10

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 25

Gefa á 20 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í fyrstu 8 bortezomib meðferðarlotunum eða minnka skammt niður í 20 mg/viku fyrir sjúklinga sem eru >75 ára, í undirþyngd (BMI <18,5), með sykursýki sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á eða sem hafa ekki þolað fyrri sterameðferð.

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

*Innrennslishraði*

Eftir þynningu á að gefa DARZALEX innrennsli í bláæð með upphaflegum innrennslishraða eins og sýnt er í töflu 5 hér á eftir. Stigaukningu á innrennslishraða skal aðeins íhuga ef engin viðbrögð tengd innrennsli koma fram.

Til að auðvelda lyfjagjöf má skipta fyrsta ávísaða 16 mg/kg skammtinum í viku 1 á tvo samliggjandi daga, þ.e. gefa 8 mg/kg á degi 1 og 8 mg/kg á degi 2, sjá töflu 5 hér fyrir neðan.

**Tafla 5: Innrennslishraði fyrir lyfjagjöf með DARZALEX (16 mg/kg)**

	Rúmmál þynningar	Upphafshraði (fyrsta klst.)	Stigaukning hraða <sup>a</sup>	Hámarks-hraði
<b>Innrennsli í viku 1</b>				
<i>Valkostur 1 (Innrennsli með heilum skammti)</i>				
Vika 1 dagur 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
<i>Valkostur 2 (Innrennsli með skiptum skammti)</i>				
Vika 1 dagur 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
Vika 1 dagur 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
<b>Innrennsli í viku 2 (16 mg/kg)<sup>b</sup></b>	500 ml	50 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.
<b>Síðari (í viku 3 og áfram, 16 mg/kg) innrennsli<sup>c</sup></b>	500 ml	100 ml/klst.	50 ml/klst. á hverri klst.	200 ml/klst.

<sup>a</sup> Stigaukning innrennslishraða skal aðeins íhuga ef engin viðbrögð eru við innrennslinu.

<sup>b</sup> Þynningarrúmmál 500 ml fyrir 16 mg/kg skammtinn skal einungis nota ef engin viðbrögð tengd innrennsli komu fram í vikunni á undan. Annars á að nota þynningarrúmmál 1 000 ml.

<sup>c</sup> Breyttan upphafshraði (100 ml/klst.) við síðari innrennsli (þ.e. í viku 3 og síðari) má einungis nota ef engin viðbrögð tengd innrennsli komu fram við innrennslið á undan. Annars á að halda áfram að nota leiðbeiningar sem koma fram í töflunni fyrir innrennslishraða í viku 2.

### *Meðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli*

Gefa skal lyf fyrir innrennsli til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli fyrir meðferð með DARZALEX.

Komi fram viðbrögð tengd innrennsli, af hvaða stigi/alvarleika sem er, á tafarlaust að stöðva meðferð með DARZALEX innrennsli og bregðast við einkennum.

Meðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli geta kallað á minnkun innrennslisraða eða að meðferð með DARZALEX sé hætt eins og stendur hér á eftir (sjá kafla 4.4).

- 1-2. stigs (væg til í meðallagi): Þegar einkenni viðbragða hjaðna skal halda innrennslinu áfram með a.m.k. helmingi minni hraða en þegar viðbrögðin tengd innrennsli komu fram. Ef sjúklingurinn fær ekki frekari viðbrögð tengd innrennsli má stigauka innrennslisraðann með hléum eins og við á klínískt upp að hámarkshraða 200 ml/klst. (tafla 5).
- 3. stigs (alvarleg): Þegar einkenni viðbragða hjaðna má íhuga að hefja aftur innrennsli með a.m.k. helmingi minni hraða en þegar viðbrögðin tengd innrennsli komu fram. Ef sjúklingurinn fær ekki frekari viðbrögð tengd innrennsli má stigauka innrennslisraðann með hléum eins og við á (tafla 5). Aðgerðina hér á undan á að endurtaka ef aftur koma fram einkenni af 3. stigi. Hættið alveg meðferð með DARZALEX ef 3. stigs eða meiri viðbrögð tengd innrennsli koma fram í þriðja skipti.
- 4. stigs (lífshættuleg): Hættið alveg meðferð með DARZALEX.

### *Skammti sleppt*

Ef áætluðum skammti af DARZALEX er sleppt á að gefa skammtinn eins fljótt og mögulegt er og aðlaga skammtaáætlun til samræmis og halda meðferðarhléum.

### *Aðlögð skammta*

Skammtaminnkun DARZALEX er ekki ráðlögð. Skammti getur þurft að seinka til að blóðfrumufjöldi nái jafnvægi á ný ef fram koma eitrunaráhrif á blóðmynd (sjá kafla 4.4). Varðandi upplýsingar um lyf sem gefin eru með DARZALEX, sjá viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

### Ráðlögð samhliða lyfjagjöf

#### *Lyfjagjöf fyrir innrennsli*

Til að minnka hættu á viðbrögðum tengdum innrennsli skal gefa öllum sjúklingum lyf fyrir innrennslið 1-3 klst. fyrir hvert innrennsli af DARZALEX á eftirfarandi hátt:

- Barksteri (langvirkur eða verkar í meðallagi langan tíma)
  - Einlyfjameðferð:  
Metylprednisólón 100 mg eða jafngildur skammtur gefinn í bláæð. Eftir annað innrennslið má minnka skammt barkstera (metylprednisólón 60 mg til inntöku eða í bláæð).
  - Samsett meðferð:  
Dexametason 20 mg (eða jafngildur skammtur) gefið fyrir hvert innrennsli af DARZALEX. Þegar dexametason er gefið sem sértæk bakgrunnsmeðferð með barksterum, þá mun meðferðarskammtur dexametasons koma í staðinn fyrir lyfjagjöf fyrir innrennsli á innrennslisdögum DARZALEX (sjá kafla 5.1).  
Dexametason er gefið í bláæð fyrir fyrsta innrennslið af DARZALEX og íhuga má inntöku lyfsins fyrir seinni innrennsli. Ekki skal gefa til viðbótar barkstera (t.d. prednison) sem sértæka bakgrunnsmeðferð á innrennslisdögum DARZALEX þegar sjúklingar hafa fengið dexametason sem lyfjagjöf fyrir innrennsli.
- Hitalækkandi lyf (parasetamól til inntöku 650 til 1 000 mg)
- Andhistamín (diphenhýdrámín 25 til 50 mg til inntöku eða í bláæð eða sambærileg lyf).

#### *Lyfjagjöf eftir innrennsli*

Lyfjagjöf eftir innrennsli á að gefa til að minnka hættuna á seinkuðum viðbrögðum tengdum innrennsli á eftirfarandi hátt:

Einlyfjameðferð:

Gefa skal barkstera til inntöku (20 mg metylprednisólón eða jafngildan skammt af barkstera sem verkar í meðallagi langan tíma eða langvirkan í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) á fyrstu tveimur dögum eftir allar innrennslisgjafir (byrja daginn eftir innrennslið).

Samsett meðferð:

Íhuga skal að gefa lágan skammt af metylprednisólón ( $\leq 20$  mg) eða jafngilt lyf daginn eftir innrennsli með DARZALEX. Ef barksteri (t.d. dexametason, prednison) er aftur á móti gefinn sem sértæk bakgrunnsmeðferð daginn eftir innrennsli með DARZALEX er ekki víst að þörf sé á viðbótar lyfjagjöf eftir innrennsli (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm á að auki að íhuga lyfjagjöf eftir innrennsli sem felur í sér skjótvirk og langvirk berkjuvíkkandi lyf og barkstera til innöndunar. Eftir fyrstu fjögur innrennslin má, ef sjúklingurinn fær ekki veruleg viðbrögð tengd innrennslinu, hætta lyfjagjöf til innöndunar eftir innrennsli eftir ákvörðun læknisins.

*Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurvirkjun herpes zoster veiru*

Íhuga skal fyrirbyggjandi veiruhemjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurvirkjun herpes zoster veiru.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun daratumumabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Miðað við þýðisgreiningar lyfjahvarfa er ekki þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun daratumumabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Miðað við þýðisgreiningar lyfjahvarfa er ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Aldraðir*

Ekki er talin þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun DARZALEX hjá börnum á aldrinum 18 ára og yngri. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

DARZALEX er ætlað til notkunar í bláæð. Það er gefið sem innrennsli í bláæð eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn. Varðandi leiðbeiningar um þynningu lyfsins fyrir lyfjagjöf sjá kafla 6.6.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

### Viðbrögð tengd innrennsli

DARZALEX getur valdið alvarlegum viðbrögðum tengdum innrennsli, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð geta reynst lífshættuleg og greint hefur verið frá dauðsföllum vegna þeirra.

Hafa skal eftirlit með öllum sjúklingum meðan á innrennsli stendur með tilliti til viðbragða tengdum innrennsli. Hafa skal áfram eftirlit með sjúklingum sem finna fyrir viðbrögðum tengdum innrennsli, af hvaða stigi sem er, eftir innrennslið þar til einkenni ganga til baka.

Greint var frá viðbrögðum tengdum innrennsli í klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. helmingi allra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með DARZALEX.

Meirihluti af viðbrögðum tengdum innrennsli komu fram við fyrsta innrennsli og voru af 1. eða 2. stigi (sjá kafla 4.8). Fjögur prósent allra sjúklinga fengu viðbrögð tengd innrennsli við fleiri en eitt innrennsli. Alvarleg viðbrögð hafa komið fram, þ.á m. berkjukrampi, súrefnisskortur, mæði, háþrýstingur, bjúgur í barkakýli og lungnabjúgur. Einkenni voru fyrst og fremst nefstífla, hósti, erting í hálsi, kuldahrollur, uppköst og ógleði. Sjaldgæfari einkenni voru hvæsandi andardráttur, ofnæmisnefslímubólga, hiti, óþægindi fyrir brjósti, kláði og lágþrýstingur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar eiga að fá lyfjaforgjöf sem felur í sér andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera til að minnka hættuna á viðbrögðum tengdum innrennsli fyrir meðferð með DARZALEX. Stöðva skal innrennsli með DARZALEX ef fram koma viðbrögð tengd innrennsli, af hvaða stigi sem er, og hefja lækni meðferð/stuðningsmeðferð við viðbrögðum tengdum innrennsli eftir þörfum. Hjá sjúklingum með 1., 2. eða 3. stigs viðbrögð tengd innrennsli skal minnka innrennslishraðann þegar innrennsli er hafið að nýju. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða lífshættuleg (4. stigs) viðbrögð tengd innrennsli koma fram skal tafarlaust hefja viðeigandi bráðaendurlífgun. Hætta skal meðferð með DARZALEX þegar í stað og fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Til að minnka hættuna á seinkuðum viðbrögðum tengdum innrennsli á að gefa öllum sjúklingum barkstera til inntöku eftir innrennsli með DARZALEX. Að auki á að íhuga lyfjagjöf eftir innrennsli (t.d. barkstera til innöndunar, skjótvirk og langvirk berkjuvíkkandi lyf) hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm til að meðhöndla vandamál tengd öndun ef þau koma fram (sjá kafla 4.2).

#### Daufkyrningafæð/blóðflagnafæð

DARZALEX getur aukið daufkyrningafæð og blóðflagnafæð sem bakgrunnsmeðferð getur valdið (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á reglubundið með heildarblóðfrumufjölda meðan á meðferð stendur í samræmi við leiðbeiningar um bakgrunnsmeðferðir frá framleiðanda. Sjúklingar með daufkyrningafæð eiga að vera undir eftirliti með tilliti til einkenna um sýkingu. DARZALEX getur þurft að seinka til að leyfa blóðfrumufjölda að ná jafnvægi á ný. Minnkun skammta DARZALEX er ekki ráðlögð. Íhuga má stuðningsmeðferð með blóðgjöf eða vaxtarþáttum.

#### Truflun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs próf)

Daratumumab binst CD38 sem finnst í lágum gildum á rauðum blóðkornum og getur valdið jákvæðu óbeinu Coombs prófi. Daratumumab miðluð jákvæð óbein Coombs svörun getur varað í allt að 6 mánuði eftir síðasta innrennsli með daratumumabi. Hafa þarf í huga að daratumumab bundið við rauð blóðkorn getur valdið því að ekki mælast mótefni gegn vægum mótefnavökum í sermi sjúklingsins. Ákvörðun ABO og Rh blóðflokks sjúklings verður ekki fyrir áhrifum.

Flokka skal sjúklinga og skima áður en meðferð með daratumumabi er hafin. Íhuga má svipgerðargreiningu áður en meðferð með daratumumabi er hafin í samræmi við starfsvenjur á hverjum stað. Arfgerðargreining rauðra blóðkorna verður ekki fyrir áhrifum af daratumumabi og má framkvæma hvenær sem er.

Ef blóðgjöf er fyrirhuguð á að láta blóðbanka vita af þessari truflun á óbeinu andglóbúlín próf (sjá kafla 4.5). Ef gripa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/RhD-samrýmanleg rauð blóðkorn, sem ekki eru krossprófuð, í samræmi við starfsvenjur blóðbanka á hverjum stað.

### Truflun á ákvörðun algerrar svörunar

Daratumumab er einstofna manna IgG kappa mótefni sem greina má bæði með rafdrætti sermispróteina (*serum protein electrophoresis*, SPE) og mótefnalitun (*immunofixation*, IFE) sem eru notuð til að fylgjast klínískt með innrænu M-próteini (sjá kafla 4.5). Þessi truflun getur haft áhrif á ákvörðun algerrar svörunar og á framgang sjúkdóms hjá sumum sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein.

### Endurvirkjun lifrabólguveiru B

Greint hefur verið frá tilfellum endurvirkjunar lifrabólguveiru B, sem sum voru banvæn, hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með DARZALEX. Áður en DARZALEX meðferð er hafin á að skima fyrir lifrabólguveiru B hjá öllum sjúklingum.

Hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B þarf að fylgjast með klínískum teikum og rannsóknarniðurstöðum um endurvirkjun lifrabólguveiru B á meðan meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að DARZALEX meðferð lýkur. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við núgildandi klínískar leiðbeiningar. Íhuga skal að leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum eftir klínískum þörfum.

Sjúklingar sem fá endurvirkjun lifrabólguveiru B á meðan þeir eru á DARZALEX eiga að gera hlé á DARZALEX meðferð og hefja viðeigandi meðferð. Ef hefja á DARZALEX meðferð að nýju hjá sjúklingum þar sem viðunandi stjórn á endurvirkjaðri lifrabólguveiru B hefur náðst, skal ræða við lækni sem er með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólguveiru B.

### Hjálparefni

Hvert 5 ml og 20 ml hettuglas með DARZALEX inniheldur 0,4 mmól og 1,6 mmól (9,3 mg og 37,3 mg) af natríum, tilgreint í sömu röð. Þetta samsvarar 0,46% og 1,86% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO), tilgreint í sömu röð.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Sem einstofna IgG1κ mótefni er úthreinsun um nýru og umbrot miðlað af lifrarsímum á óbreyttu daratumumabi ólíklegt til að vera aðalbrotthvarfsleiðirnar. Ekki er búist við að breytileiki í lyfjaumbrotsímum sem slíkur hafi áhrif á brotthvarf daratumumabs. Ekki er búist við að daratumumab, sem hefur mikla sækni í einstakan mótefnavísi á CD38, breyti ensímum sem eiga þátt í lyfjaumbroti.

Klínískt lyfjahvarfafræðilegt mat á daratumumabi í samsetningu með lenalidomídi, pomalidomídi, talidomídi, bortezomíbi og dexametasoni benti ekki til klínískt mikilvægra lyfjamilliverkana milli daratumumabs og þessara smásameinda (*small molecule*) lyfja.

### Truflun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs próf)

Daratumumab binst CD38 á rauðum blóðkornum og truflar prófanir á samrýmanleika, þ.m.t. mótefnaskimun og krossprófun (sjá kafla 4.4). Aðferðir til að milda truflun daratumumabs geta verið að meðhöndla prófunarefni rauðra blóðkorna með dithiothreitol (DTT) til að trufla bindingu daratumumabs eða aðrar gildaðar aðferðir á hverjum stað. Vegna þess að Kell blóðflokkun er einnig viðkvæm fyrir meðferð með DTT á að gefa Kell-neikvæðar einingar eftir að búið er að útiloka eða bera kennsl á ósamgena mótefni með því að nota rauð blóðkorn sem hafa verið meðhöndluð með DTT. Íhuga má einnig sem annan kost svipgerðargreiningu eða arfgerðargreiningu (sjá kafla 4.4).

### Truflun á rafdrætti sermispróteina og mótefnalitun

Greina má daratumumab með rafdrætti sermispróteina (SPE) og mótefnalitun (IFE) sem notuð eru til að fylgjast með einstofna immunoglóbúlíni sjúkdómsins (M prótein). Þetta getur leitt til falskrar jákvæðrar niðurstöðu rafdráttar sermispróteina og mótefnalitunar hjá sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein sem hefur áhrif á upphafsmat algerrar svörunar samkvæmt viðmiðum IMWG (*International Myeloma Working Group*). Hjá sjúklingum með stöðuga mjög góða hlutasvörun, þar sem grunur er um daratumumab truflun, skal íhuga að nota gildaða daratumumab-sértæka



mótefnalitun til að aðgreina daratumumab frá þeim innrænu M-próteinum sem geta verið eftir í sermi sjúklings, til að auðvelda ákvörðun algerrar svörunar.

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með daratumumabi lýkur.

##### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum eða dýrum til að meta áhættu af notkun daratumumabs á meðgöngu. Þekkt er að IgG1 einstofna mótefni fara yfir fylgju eftir fyrsta þriðjung meðgöngu. Því á ekki að nota daratumumab á meðgöngu nema ávinningur meðferðar hjá móðurinni sé meiri en möguleg áhætta fyrir fóstrið. Verði sjúklingur barnshafandi meðan á notkun þessa lyfs stendur skal upplýsa sjúklinginn um mögulega áhættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort daratumumab skilst út í móðurmjólk manna eða dýra.

IgG móður skilst út í brjóstamjólk en fer ekki í blóðrás nýbura og ungbarns í miklu magni vegna þess að það brotnar niður í meltingarveginum og frásogast ekki.

Áhrif daratumumabs á nýbura/ungbörn eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með DARZALEX.

##### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða möguleg áhrif daratumumabs á frjósemi hjá körlum eða konum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

DARZALEX hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu hjá sjúklingum sem taka daratumumab og taka þarf tillit til þess við akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisþátta

Algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er ( $\geq 20\%$  sjúklinga) voru viðbrögð tengd innrennsli, þreyta, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, hiti, mæði, hósti, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, útlímabjúgur, þröttleysi, útlægur skyntaugakvilli og sýkingar í efri öndunarvegi. Alvarlegar aukaverkanir voru sýklasótt, lungnabólga, berkjubólga, sýkingar í efri öndunarvegi, lungnabjúgur, influensa, hiti, vessapurrd, niðurgangur og gáttatif.

##### Tafla með aukaverkunum

Tafla 6 sýnir aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu DARZALEX. Upplýsingarnar endurspeglar útsetningu fyrir DARZALEX (16 mg/kg) hjá 2 066 sjúklingum með mergæxli þ.m.t. 1 910 sjúklingum sem fengu DARZALEX í samsetningu með bakgrunnsmeðferð og 156 sjúklingum sem fengu DARZALEX sem einlyfjameðferð. Aukaverkanir eftir markaðssetningu eru einnig taldar með.

Í rannsókn MMY3006 voru heimtur CD34+ frumna tölulega lægri hjá D-VTd hópnum samanborið við VTd hópinn (miðgildi: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ ; VTd:  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ) og hjá þeim sjúklingum sem luku losun á stofnfrumum (*mobilization*) fengu fleiri sjúklingar í D-VTd hópnum plerixafor samanborið við þá sem voru í VTd hópnum (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Tíðni frumuígræðslu og enduruppbyggingar blóðfrumnamyndunar var svipuð hjá þeim sem fengu ígræðslu í D-VTd hópnum og VTd hópnum (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; mælt samkvæmt endurheimt daufkyrninga  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , hvítfrumna  $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$  og blóðflagna  $> 50 \times 10^9/\text{l}$  án blóðgjafar).

Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10000$ ). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í alvarleikaröð þegar við á.

**Tafla 6: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu meðferð með DARZALEX 16 mg/kg**

Lífæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni	Tíðni (%)	
			Öll stig	Stig 3-4
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	Sýking í efri öndunarvegi <sup>a</sup>	Mjög algengar	41	3
	Berkjubólga		17	2
	Lungnabólga <sup>a</sup>		16	10
	Þvagfærasýking	Algengar	8	1
	Inflúensa		5	1*
	Sýklasótt <sup>a</sup>		4	4
	Stórfrumuveirusýking <sup>a</sup>		1	<1*
	Endurvirkjun lifrabólguveiru B <sup>b</sup>	Sjaldgæfar	-	-
<b>Blóð og eitlar</b>	Daufkyrningafæð <sup>a</sup>	Mjög algengar	44	39
	Blóðflagnafæð <sup>a</sup>		31	19
	Blóðleysi <sup>a</sup>		27	12
	Eitilfrumnafæð <sup>a</sup>		14	11
	Hvítfrumnafæð <sup>a</sup>		12	6
<b>Önæmiskerfi</b>	Bráðafnæmisviðbrögð <sup>b</sup>	Mjög sjaldgæfar	-	-
<b>Efnaskipti og næring</b>	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	12	1
	Blóðsykurshækkun	Algengar	7	3
	Blóðkalsíumlækkun		6	1
	Vessaþurrð		3	1*
<b>Taugakerfi</b>	Útlægur skyntaugakvilli	Mjög algengar	32	3
	Höfuðverkur		12	<1*
	Náladofi		11	<1
	Yfirlið	Algengar	2	2*
<b>Hjarta</b>	Gáttatif	Algengar	4	1
<b>Æðar</b>	Háþrýstingur <sup>a</sup>	Mjög algengar	10	5
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	Hósti <sup>a</sup>	Mjög algengar	25	<1*
	Mæði <sup>a</sup>		21	3
	Lungnabjúgur <sup>a</sup>	Algengar	1	<1
<b>Meltingarfæri</b>	Hægðatregða	Mjög algengar	33	1
	Niðurgangur		32	4
	Ógleði		26	2*
	Uppköst		16	1*
	Brisbólga <sup>a</sup>	Algengar	1	1
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Bakverkur	Mjög algengar	18	2
	Vöðvakrampar		14	<1*
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Þreyta	Mjög algengar	26	4
	Útlímabjúgur <sup>a</sup>		26	1
	Hiti		23	2
	Þróttleysi		21	2
	Kuldahrollur	Algengar	9	<1*
<b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>	Viðbrögð tengd innrennsli <sup>c</sup>	Mjög algengar	40	4

\* Ekkert 4 stigs

<sup>a</sup> Sýnir skilgreiningar flokkaðar saman

<sup>b</sup> Aukaverkanir eftir markaðssetningu

<sup>c</sup> Viðbrögð tengd innrennsli fela í sér skilgreiningar ákvarðaðar af rannsakendum að tengist innrennsli, sjá hér á eftir

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Viðbrögð tengd innrennsli*

Í klínískum rannsóknum (einlyfjameðferð og samsettar meðferðir; N=2 066) var tíðni viðbragða, af öllum stigum, sem tengdust innrennsli 37% við fyrsta (16 mg/kg, vika 1) innrennsli DARZALEX, 2% við innrennsli í viku 2 og samanlagt 6% við síðari innrennsli. Minna en 1% sjúklinga fengu viðbrögð tengd innrennsli af 3./4. stigi við innrennsli í viku 2 eða síðari innrennsli.

Miðgildi tíma þar til viðbrögð komu fram var 1,5 klst. (bil: 0 til 72,8 klst.). Tíðni breytinga á innrennsli vegna viðbragða var 36%. Miðgildi tímalengdar 16 mg/kg innrennsla voru u.þ.b. 7 klst. fyrir 1. vikuna, 4 klst. fyrir 2. vikuna og 3 klst. fyrir síðari innrennsli.

Alvarleg viðbrögð tengd innrennsli voru m.a. berkjukrampi, mæði, bjúgur í barkakýli, lungnabjúgur, súrefnisskortur og háþrýstingur. Önnur viðbrögð tengd innrennsli voru meðal annars nefstífla, hósti, kuldahrollur, erting í hálsi, uppköst og ógleði (sjá kafla 4.4).

Þegar hlé var gert á skömmtun DARZALEX við samgena stofnfrumuígræðslu (rannsókn MMY3006) í 3,75 mánuði (miðgildi) (bil: 2,4; 6,9) var tíðni innrennslistengdra viðbragða 11% við fyrsta innrennsli þegar notkun DARZALEX var hafin á ný eftir samgena stofnfrumuígræðsluna. Innrennslis hraði/þynningarrúmmál þegar notkun var hafin á ný var það sama og við síðasta DARZALEX innrennsli áður en hléið var gert. Innrennslistengd viðbrögð sem komu fram þegar notkun DARZALEX var hafin á ný eftir samgena stofnfrumuígræðslu var í samræmi við það sem greint var frá í fyrri rannsóknum í viku 2 eða við síðari innrennsli, með tilliti til einkenna og alvarleika (3./4. stigs: <1%).

Í rannsókn MMY1001 fengu sjúklingar í samsettri daratumumab meðferð (n=97) fyrsta 16 mg/kg daratumumab skammtinn í viku 1 skipt yfir tvo daga, þ.e. 8 mg/kg á degi 1 og 8 mg/kg á degi 2. Tíðni innrennslistengdra viðbragða, af öllum stigum, var 42%, þar af fengu 36% sjúklinga innrennslistengd viðbrögð á degi 1 í viku 1, 4% á degi 2 í viku 1 og 8% við síðari innrennsli. Miðgildi tíma þar til viðbrögð komu fram var 1,8 klst. (bil: 0,1 til 5,4 klst.). Tíðni hléa (*interruptions*) á innrennsli vegna viðbragða var 30%. Miðgildi tímalengdar innrennsla voru 4,2 klst. fyrir dag 1 í viku 1, 4,2 klst. fyrir dag 2 í viku 1 og 3,4 klst. fyrir síðari innrennsli.

### *Sýkingar*

Hjá sjúklingum sem fengu DARZALEX í samsettri meðferð var greint frá sýkingum af 3. eða 4. stigi, sem hér segir:

Rannsóknir á sjúklingum sem hafa fengið bakslag/svara ekki fyrri meðferð: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Rannsóknir á nýgreindum sjúklingum: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Lungnabólga var algengasta alvarlega (3. eða 4. stigs) sýkingin sem greint var frá í öllum rannsóknum. Í rannsóknum með virkum samanburði hættu 1-4% sjúklinga meðferð vegna sýkinga. Banvænar sýkingar voru fyrst og fremst vegna lungnabólgu og sýklasóttar.

Hjá sjúklingum sem fengu DARZALEX í samsettri meðferð var greint frá banvænum sýkingum (5. stig) sem hér segir:

Rannsóknir á sjúklingum sem hafa fengið bakslag/svara ekki fyrri meðferð: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Rannsóknir á nýgreindum sjúklingum: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Skýring: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; Pd=pomalidomid-dexametason; VMP=bortezomib-melphalan-prednison; VTd=bortezomib-talidomid-dexametason.

### *Blóðlýsa*

Fræðilegur möguleiki er á blóðlýsu (*haemolysis*). Samfelld eftirlit með þessu öryggisræsimerki verður framkvæmt í klínískum rannsóknum og á öryggisupplýsingum eftir markaðssetningu.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Í III. stigs rannsókninni MMY3007, sem bar saman D-VMP meðferð og VMP meðferð hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla átti ekki við, var greining á öryggi hjá undirhópi sjúklinga með ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) í samræmi við heildarþýðið (sjá kafla 5.1).

### Aldraðir sjúklingar

Af þeim 2 459 sjúklingum sem fengu DARZALEX í ráðlögðum skammti voru 38% 65 til 75 ára og 15% voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á verkun sást á milli aldurshópa. Alvarlegar aukaverkanir voru algengari hjá eldri sjúklingum en þeim yngri. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið bakslag eða svöruðu ekki fyrri meðferð við mergæxli (n=1 213) voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem voru tíðari hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) lungnabólga og sýklasótt. Hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla átti ekki við (n=710) var algengasta alvarlega aukaverkunin sem var tíðari hjá öldruðum ( $\geq 75$  ára) lungnabólga.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum. Skammtar að 24 mg/kg hafa verið gefnir í bláæð í klínískri rannsókn.

### Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun daratumumabs. Komi til ofskömmunar á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og grípa tafarlaust til viðeigandi meðferðar eftir einkennum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC24.

### Verkunarháttur

Daratumumab er einstofna manna IgG1 $\kappa$  mótefni sem binst CD38 próteininu sem er tjáð í háum gildum á yfirborði mergæxlafrumna sem og annarra frumgerða og vefja í mismunandi gildum. CD38 prótein gegnir mörgum hlutverkum eins og viðtakamiðlaðri viðloðun, að gefa boð og ensímvirgni.

Sýnt hefur verið fram á að daratumumab hamlar á öflugan hátt *in vivo* vexti æxlisfrumna sem tjá CD38. Miðað við rannsóknir *in vitro* getur verið að daratumumab nýti margþætta hrifilstarfsemi (*effector functions*) sem veldur ónæmismiðluðum dauða æxlisfrumna. Þessar rannsóknir benda til þess að daratumumab geti örvað sundrun æxlisfrumu í gegnum komplement-háð frumskemmandi áhrif, mótefnaháð frumu-miðluð frumskemmandi áhrif og mótefnaháð frumuát í illkynjun sem tjáir CD38. Undirteigundum af mergbælifrumum (CD38+MDSC), T stýrifrumum (CD38+T<sub>regs</sub>) og B frumum (CD38+B<sub>regs</sub>) fækkar vegna sundrunar frumu fyrir tilstilli daratumumabs. Þekkt er að T-frumur (CD3+, CD4+ og CD8+) tjá einnig CD38, háð þroskastigi og stöðu virkjunar. Marktækar hækkanir á heildartalningu CD4+ og CD8+ T-frumna og hlutfalli eitifrumna komu fram við meðferð með daratumumabi í útlægu heilblóði og beinmarg. Að auki staðfesti T-frumu viðtaka DNA raðgreining að T-frumu einræktun var aukin við meðferð með daratumumabi sem bendir til ónæmistemprunaráhrifa sem geta haft áhrif á klíniska svörun.

Daratumumab örvaði stýrðan frumudauða *in vitro* eftir Fc miðlaða krosstengingu. Að auki tempraði daratumumab CD38 ensímvirgni, hamlaði cyclasa ensímvirgni og örvaði virkni hydrolasa. Mikilvægi þessara *in vitro* áhrifa við klínískar aðstæður og hvaða þýðingu þau hafa fyrir æxlisvöxt er ekki vel þekkt.

### Lyfhrif

#### *Náttúrulegar drápsfrumur og T-frumufjöldi*

Þekkt er að náttúrulegar drápsfrumur tjá há gildi af CD38 og eru nærmar fyrir daratumumab-miðlaðri sundrun frumu. Minnkun á heildartalningu (*absolute counts*) og hlutfalli allra náttúrulegra drápsfrumna (CD16+CD56+) og virkjaðra (CD16+CD56<sup>dim</sup>) náttúrulegra drápsfrumna í útlægu heilblóði (*whole blood*) og beinmerg sást við meðferð með daratumumabi. Grunnildi náttúrulegra drápsfrumna sýndu þó ekki tengsl við klíníska svörun.

### Ónæmissvörun

Minna en 1% sjúklinga sem fengu meðferð með daratumumabi í bláæð í klínískum rannsóknum mynduðu mótefni gegn daratumumabi meðan á meðferðinni stóð.

### Verkun og öryggi

#### *Nýgreint mergæxli*

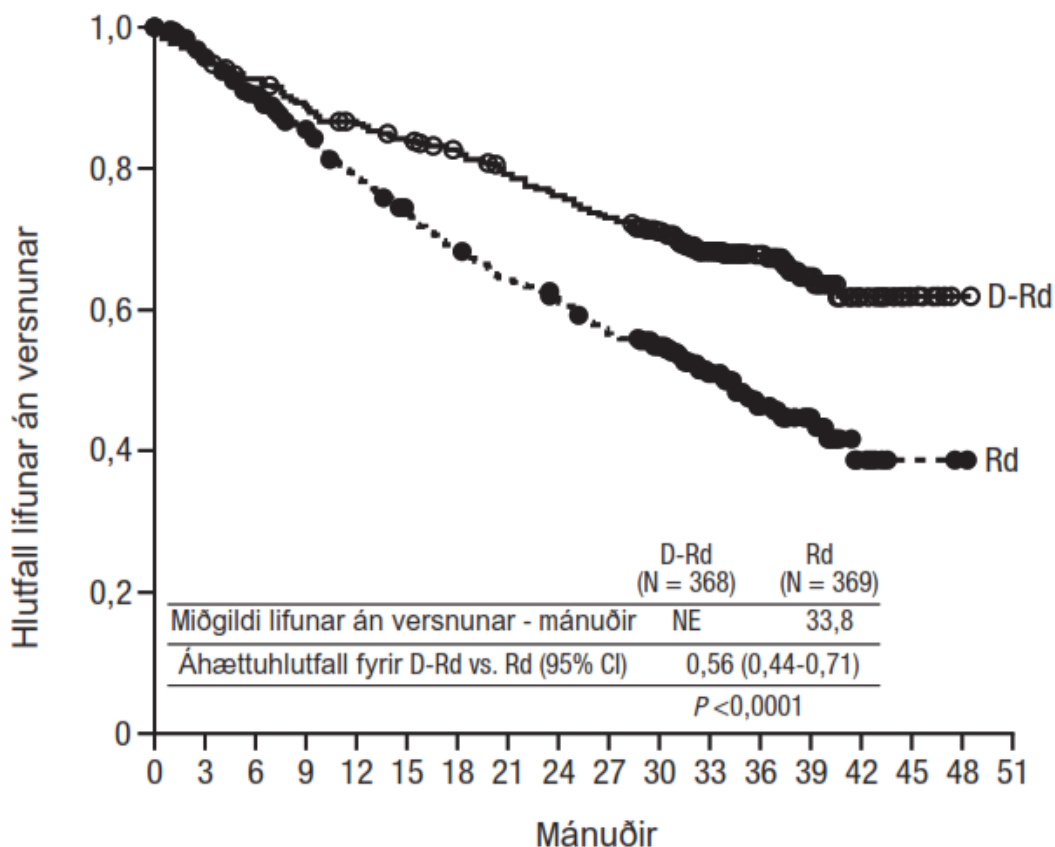
Samsett meðferð með lenalidomidi og dexametasoni hjá sjúklingum þegar samgena stofnfrumu-ígræðsla á ekki við:

Rannsókn MMY3008, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði bar saman meðferð með DARZALEX 16 mg/kg í samsettri meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (DRd) og meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (Rd) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli. Lenalidomid (25 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] meðferðarlotum) var gefið með lágskammta dexametasoni, til inntöku eða í bláæð, 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára eða með líkamsþyngdarstuðul [BMI] <18,5). Á innrennisdögum DARZALEX var dexametason skammturinn gefinn sem forlyf fyrir innrennsli. Skammtaaðlaganir fyrir lenalidomid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 737 sjúklingum var slembiraðað: 368 í DRd arminn og 369 í Rd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 73 ár (bil: 45-90) og 44% sjúklinganna var ≥75 ára. Meirihlutinn var af hvítum kynstofni (92%), karlar (52%), 34% voru með ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) færnis skor sem var 0, 49,5% voru með ECOG færnis skor 1 og 17% voru með ECOG færnis skor ≥2. Hjá 27% var sjúkdómurinn á ISS (*International Staging System*) stigi I, hjá 43% á ISS stigi II og hjá 29% á ISS stigi III. Verkun var metin með lifun án versunar sjúkdóms (*progression free survival*, PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG (*International Myeloma Working Group*).

Rannsókn MMY3008 sýndi fram á að lifun án versunar sjúkdóms (PFS) í DRd arminum var betri borin saman við Rd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DRd arminum og var 31,9 mánuðir í Rd arminum (áhættuhlutfall=0,56, 95% CI: 0,43; 0,73, p<0,0001), sem sýnir 44% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með DRd. Niðurstöður endurskoðaðrar greiningar á PFS um það bil 9 mánuðum eftir upphaflega klíníska viðmiðunardagsetningu (*clinical cutoff*) sýndi áfram ávinning í PFS hjá sjúklingum í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS náðist ekki hjá DRd arminum og var 33,8 mánuðir hjá Rd arminum (áhættuhlutfall=0,56, 95% CI: 0,44; 0,71, p<0,0001).

Mynd 1: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms í rannsókn MMY3008



Fjöldi í hættu

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3008 eru sýndar í töflu 7 hér fyrir neðan.

Tafla 7: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3008<sup>a</sup>

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Alger svörun (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Mjög góð hlutavörun (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Hlutasvörun (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR eða betra (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR eða betra (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
MRD neikvætt gildi <sup>a,c</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>d</sup>	4,04 (2,55; 6,39)	
p-gildi <sup>e</sup>	<0,0001	

---

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla (*intent-to-treat population*)

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli fyrir ólagskiptar töflur er notað. Líkindahlutfall  $>1$  sýnir ávinning fyrir DRd.

<sup>e</sup> p-gildi úr Fisher nákvæmnisprófi.

Hjá svarendum var miðgildi tíma að svörun 1,05 mánuðir (bil: 0,2 til 12,1 mánuðir) hjá DRd hópnum og 1,05 mánuðir (bil: 0,3 til 15,3 mánuðir) hjá Rd hópnum. Miðgildi lengdar svörunar hafði ekki verið náð hjá DRd hópnum og var 34,7 mánuðir (95% CI: 30,8; ekki hægt að meta) hjá Rd hópnum.

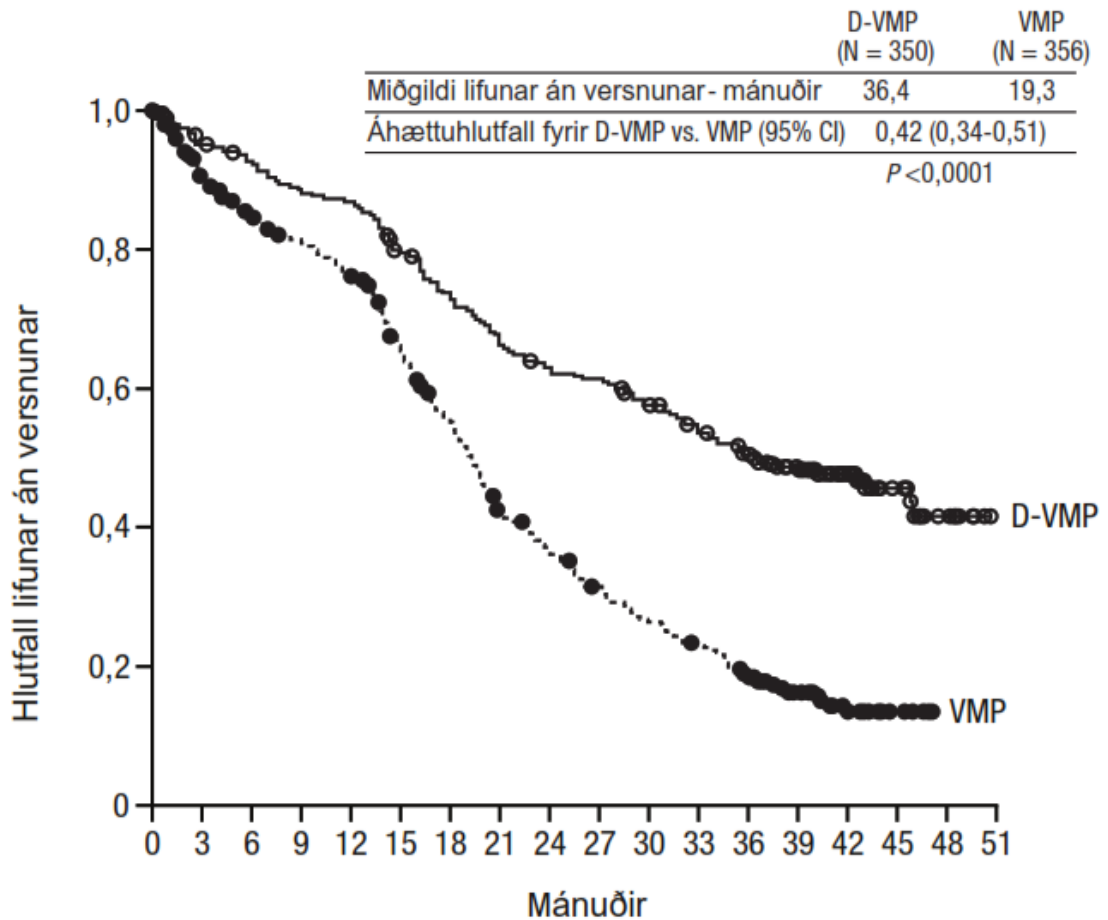
Samsett meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni (VMP) hjá sjúklingum þegar samgena stofnfrumuígræðsla á ekki við:

Rannsókn MMY3007, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði bar saman meðferð með DARZALEX 16 mg/kg í samsettri meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni (D-VMP) og meðferð með VMP hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð í skammtinum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs tvisvar sinnum í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í fyrstu 6-vikna meðferðarlotunni (lota 1; 8 skammtar) og síðan gjöf einu sinni í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í átta 6-vikna meðferðarlotur til viðbótar (lotur 2-9; 4 skammtar í hverri lotu). Melphalan í skammtinum 9 mg/m<sup>2</sup> og prednison í skammtinum 60 mg/m<sup>2</sup> var gefið til inntöku á degi 1 til 4 í þessa níu 6-vikna meðferðarlotur (lotur 1-9). DARZALEX meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 706 sjúklingum var slembiraðað: 350 í D-VMP arminn og 356 í VMP arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 71 ár (bil: 40-93) og 30% sjúklinganna var  $\geq 75$  ára. Meirihlutinn var af hvítum kynstofni (85%), konur (54%), 25% voru með ECOG færnis skor sem var 0, 50% voru með ECOG færnis skor 1 og 25% voru með ECOG færnis skor 2. Sjúklingar voru með IgG/IgA/léttkeðju mergæxli í 64%/22%/10% tilfella, 19% voru með sjúkdóm á ISS stigi I, 42% á ISS stigi II, 38% á ISS stigi III og 84% voru með venjulega frumuerfðafræðilega áhættu. Verkun var metin með lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG og heildarlifun (*overall survival*, OS).

Eftir 16,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3007 ávinning í D-VMP hópnum samanborið við VMP hópinn; miðgildi PFS fyrir D-VMP hópinn hafði ekki náðst og var 18,1 mánuður í VMP hópnum (áhættuhlutfall=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65;  $p<0,0001$ ). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 40 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í D-VMP hópnum samanborið við VMP hópinn. Miðgildi PFS var 36,4 mánuðir í D-VMP hópnum og 19,3 mánuðir í VMP hópnum (HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51;  $p<0,0001$ ) sem sýnir 58% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með D-VMP.

Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar í rannsókn MMY3007



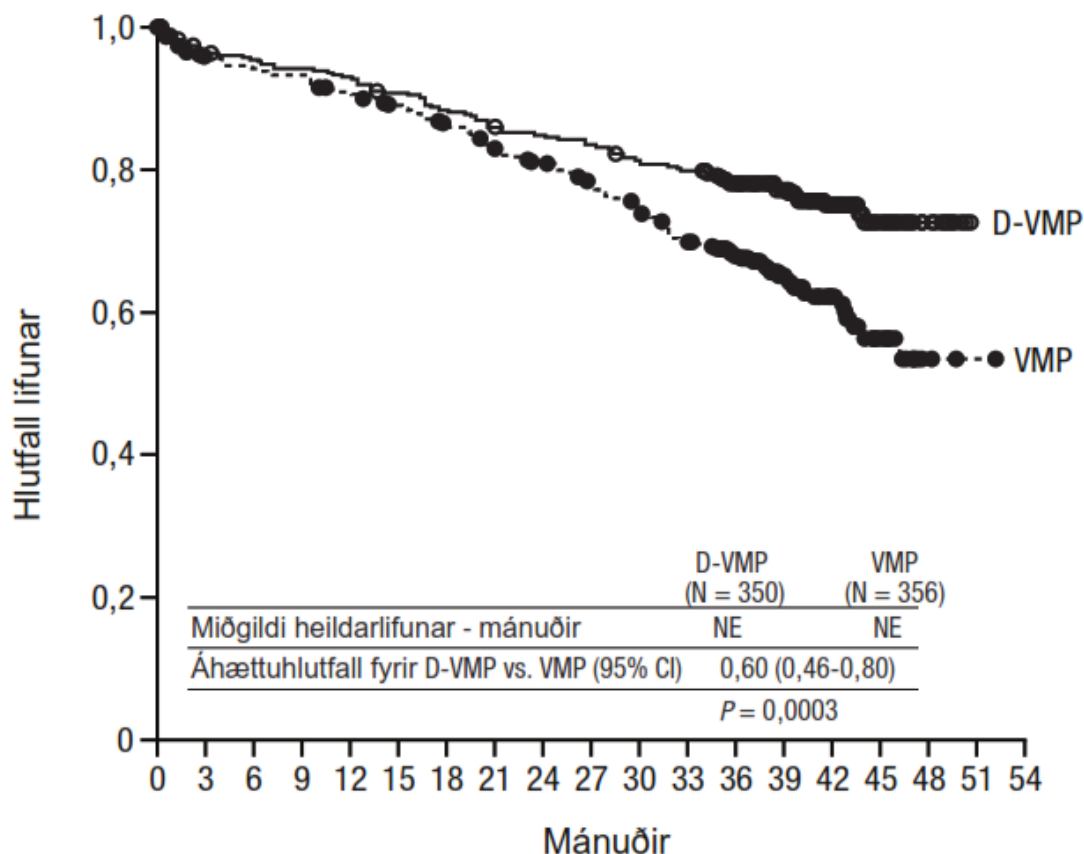
Fjöldi í hættu

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

Eftir 40 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi D-VMP yfirburði miðað við VMP hópinn m.t.t. heildarlifunar (OS) (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; p=0,0003) sem sýnir 40% minni hættu á dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð í D-VMP hópnum. Miðgildi OS var ekki náð hjá hópunum tveimur.



Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í rannsókn MMY3007



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3007 eru sýndar í töflu 8 hér fyrir neðan.

Tafla 8: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3007<sup>a</sup>

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Alger svörun (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Hlutasvörun (Partial response (PR)) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>d</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
p-gildi <sup>e</sup>	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; VMP=bortezomib-melphalan-prednison; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla (*intent-to-treat population*)

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur er notað. Líkindahlutfall >1 sýnir ávinning fyrir D-VMP.

<sup>e</sup> p-gildi úr Fisher nákvæmnisprófi.

Hjá svarendum var miðgildi tíma að svörun 0,79 mánuðir (bil: 0,4 til 15,5 mánuðir) hjá D-VMP hópnnum og 0,82 mánuðir (bil: 0,7 til 12,6 mánuðir) hjá VMP hópnnum. Miðgildi lengdar svörunar

hafði ekki verið náð hjá D-VMP hópnum og var 21,3 mánuðir (bil: 18,4; ekki hægt að meta) hjá VMP hópnum.

Greining á undirhópi var gerð hjá sjúklingum sem voru a.m.k. 70 ára eða sem voru á aldrinum 65-69 ára með ECOG færnis skor 2 eða sem voru yngri en 65 ára með fjölkvilla sem skipta máli eða ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Niðurstöður verkunar hjá þessum undirhópi voru í samræmi við heildarþýðið. Hjá þessum undirhópi náðist miðgildi lifunar án versnunar (PFS) ekki hjá D-VMP hópnum og var 17,9 mánuðir hjá VMP hópnum (áhættuhlutfall=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); p<0,0001). Heildarsvörunarhlutfallið var 90% hjá D-VMP hópnum og 74% hjá VMP hópnum (VGPR hlutfall: 29% hjá D-VMP hópnum og 26% hjá VMP hópnum; CR: 22% hjá D-VMP hópnum og 18% hjá VMP hópnum; sCR hlutfall: 20% hjá D-VMP hópnum og 7% hjá VMP hópnum). Niðurstöður öryggis hjá þessum undirhópi var í samræmi við heildarþýðið. Auk þess var greining á öryggi hjá þessum undirhópi með ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) einnig í samræmi við heildarþýðið.

Samsett meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (VTd) þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við:

Rannsókn MMY3006 er opin slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, í tveimur hlutum. Í hluta 1 var innleiðslu- og upprættingarmeðferð með DARZALEX 16 mg/kg ásamt bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (D-VTd) borin saman við meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (VTd) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við. Upprættingarfasi meðferðarinnar hófst að lágmarki 30 dögum eftir samgena stofnfrumuígræðslu þegar sjúklingurinn hafði náð sér nægilega og frumuígræðslu var lokið. Í hluta 2 var þátttakendum, sem voru með a.m.k. hlutasvörun (PR) á degi 100 eftir ígræðslu, slembiraðað á ný í hlutfalli 1:1 í þá sem fengu áfram daratumumab eða þá sem eingöngu var fylgst með. Aðeins niðurstöðum úr hluta 1 er lýst hér á eftir.

Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð eða í bláæð í skömmtunum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur (dagar 1, 4, 8 og 11) af endurteknum 28 daga (4-vikna) innleiðslumeðferðarlotum (lotur 1-4) og tveimur upprættingarlotum (lotur 5 og 6) í kjölfar samgena stofnfrumuígræðslu eftir lotu 4. Talidomid var gefið til inntöku í 100 mg skammti daglega meðan á bortezomib lotunum sex stóð. Dexametason (til inntöku eða í bláæð) var gefið í 40 mg skömmtum á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í lotum 1 og 2, og í 40 mg skömmtum á dögum 1-2 og 20 mg skömmtum á síðari skammtadögum (dagar 8, 9, 15, 16) í lotum 3-4. Dexametason 20 mg var gefið á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16 í lotum 5 og 6. Þá daga sem DARZALEX innrennsli var gefið var dexametason skammturinn gefinn í bláæð sem lyfjaforgjóf fyrir innrennsli. Skammtaálaganir fyrir bortezomib, talidomid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda.

Samtals 1.085 sjúklingum var slembiraðað: 543 í D-VTd hópnum og 542 í VTd hópnum. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 58 ár (bil: 22 til 65). Allir sjúklingarnir voru ≤65 ára: 43% voru á aldrinum ≥60-65 ára, 41% voru á aldrinum ≥50-60 ára og 16% voru yngri en 50 ára. Meirihlutinn voru karlar (59%), 48% voru með ECOG færnis skor 0, 42% með ECOG færnis skor 1 og 10% með ECOG færnis skor 2. Fjórutíu prósent voru með sjúkdóm á ISS stigi I, 45% á ISS stigi II og 15% á ISS stigi III.

Verkun var metin með tíðni strangrar algjörar svörunar (sCR) á degi 100 eftir ígræðslu og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS).

**Tafla 9: Niðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-gildi <sup>b</sup>
Mat á svörun á degi 100 eftir ígræðslu			
Ströng alger svörun (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR eða betra (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Mjög góð hlutasvörun eða betra (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	

MRD neikvætt gildi <sup>c,d</sup> n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>e</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD neikvætt gildi ásamt CR eða betra <sup>c</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>e</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametason; VTd=bortezomib-talidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Áhæð svörun samkvæmt IMWG

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur er notað.

Niðurstöður á greiningu lifunar án versunar sjúkdóms með því að sleppa sjúklingum sem var slembiraðað í áframhaldandi daratumumab í seinni slembiröðuninni, sýndu áhættuhlutfall=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005, daginn sem seinni slembiröðunin var gerð.

### Endurkomið/þrálátt mergæxli

Einlyfjameðferð:

Í tveimur opnum rannsóknum var sýnt fram á verkun og öryggi DARZALEX einlyfjameðferðar við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð, sem fengið höfðu áður meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og höfðu sýnt versnun sjúkdóms í síðustu meðferð.

Í rannsókn MMY2002 fengu 106 sjúklingar með endurkomið og þrálátt mergæxli 16 mg/kg DARZALEX þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 63,5 ár (bil: 31 til 84 ára), 11% sjúklinga voru ≥75 ára, 49% voru karlar og 79% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 5 fyrri tegundir meðferða. Áttatíu prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) og carfilzomib (50%). Við upphaf höfðu 97% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 95% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 77% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 63% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 48% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi.

Virkniniðurstöður í fyrirfram skipulagðri bráðabirgðagreiningu sem byggði á mati sjálfstæðrar matsnefndar (*Independent Review Committee, IRC*) eru sýndar í töflu 10 hér á eftir.

**Tafla 10: Virkniniðurstöður fyrir rannsókn MMY2002 metnar af IRC**

Endapunktur virkni	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Heildarsvörunarhlutfall <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Ströng alger svörun (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Alger svörun (CR) [n]	0
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Hlutasvörun (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Hlutfall klíníks ávinnings ( <i>Clinical Benefit Rate</i> ) (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (bil)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Aðalendapunktur virkni (International Myeloma Working Group criteria)

CI=öryggisbil; NE=Ekki hægt að meta (*not estimable*); MR=lágmarkssvörun (*minimal response*)

Heildarsvörunarhlutfall (ORR) í MMY2002 var svipað óháð tegund fyrri meðferðar gegn mergæxli. Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 14,7 mánuði, var miðgildi heildarlifunar 17,5 mánuðir (95% CI: 13,7; ekki hægt að meta).

Í rannsókn GEN501, fengu 42 sjúklingar með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð 16 mg/kg DARZALEX þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ár (bil: 44 til 76 ára), 64% voru karlar og 76% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar í þessari rannsókn höfðu áður fengið að miðgildi 4 fyrri tegundir meðferða. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) og carfilzomib (19%). Við upphaf höfðu 76% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 64% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 60% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 36% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 17% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi.

Fyrirfram skipulögð bráðabirgðagreining sýndi að meðferð með daratumumabi 16 mg/kg leiddi til 36% heildarsvörunarhlutfalls með 5% algera svörun og 5% mjög góð hlutasvörun. Miðgildistími að svörun var 1 (bil: 0,5 til 3,2) mánuðir. Miðgildi tímalengdar svörunar náðist ekki (95% CI: 5,6 mánuðir; ekki hægt að meta).

Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 15,2 mánuði, var miðgildi heildarlifunar ekki náð (95% CI: 19,9; ekki hægt að meta), með 74% þátttakenda ennþá lifandi.

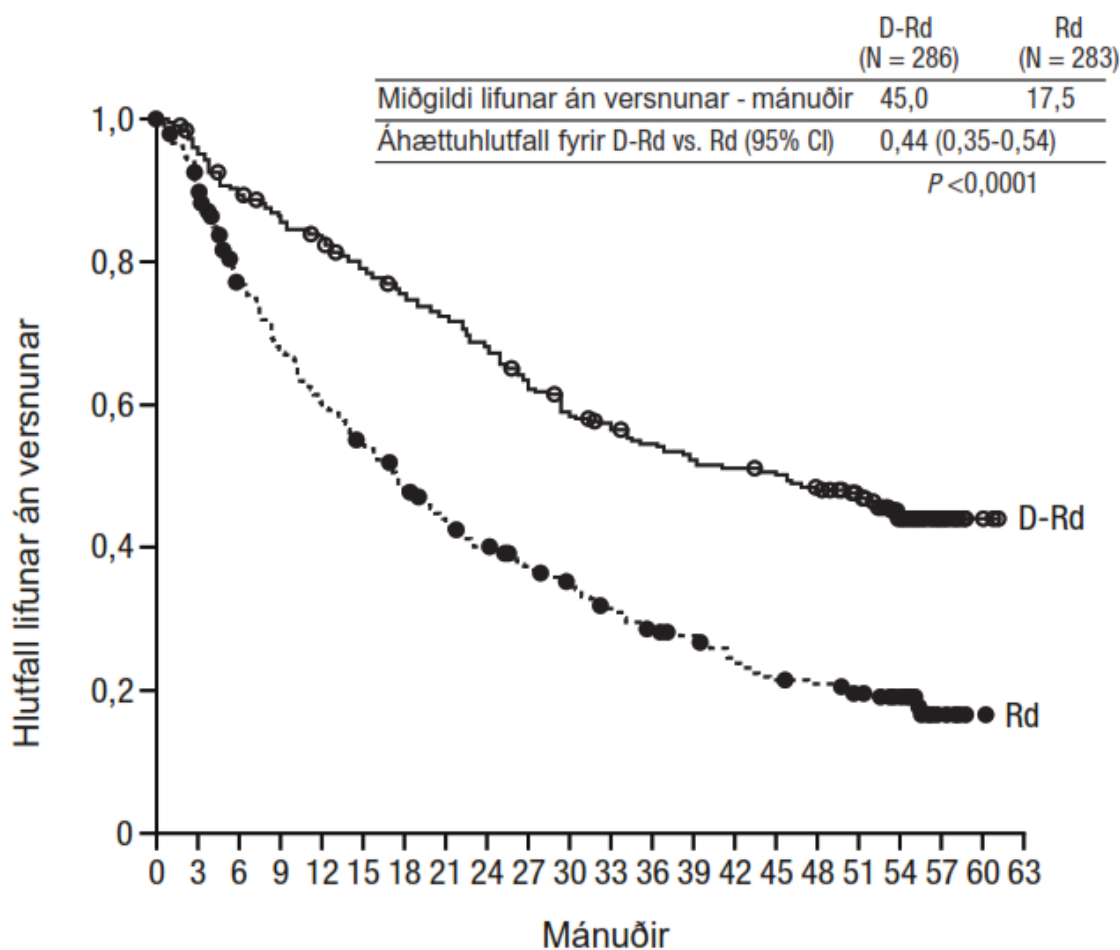
Samsett meðferð með lenalidomidi:

Rannsókn MMY3003, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með DARZALEX 16 mg/kg ásamt lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (DRd) við meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (Rd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem fengið höfðu a.m.k. eina fyrri meðferð. Lenalidomid (25 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] meðferðarlotum) var gefið með lágskammta dexametasoni 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára eða með BMI <18,5). Á innrennislisdögum DARZALEX voru 20 mg af dexametason skammtinum gefin sem forlyf fyrir innrennsli og afgangurinn var gefinn daginn eftir innrennslid. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 569 sjúklingum var slembiraðað, 286 í DRd arminn og 283 í Rd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá DARZALEX arminum og viðmiðunararminum. Miðgildi aldurs sjúklinga var 65 ár (bil 34 til 89 ára) og 11% voru  $\geq 75$  ára. Meirihluti sjúklinga (86%) fékk fyrri meðferð með próteasómhemli, 55% sjúklinga hafði fengið fyrri meðferð með ónæmistemprandi lyfi, þ.á m. 18% sjúklinga sem höfðu áður fengið lenalidomid og 44% sjúklinga höfðu fengið bæði próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf. Í upphafi höfðu 27% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar. Átján prósent (18%) sjúklinga svöruðu ekki próteasómhemli eingöngu og 21% svöruðu ekki bortezomibi. Sjúklingar sem svöruðu ekki lenalidomidi voru útilokaðir frá rannsókninni.

Eftir 13,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3003 fram á ávinning í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DRd arminum og var 18,4 mánuðir í Rd arminum (áhættuhlutfall=0,37, 95% CI: 0,27; 0,52,  $p<0,0001$ ). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 55 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS var 45,0 mánuðir í DRd arminum og 17,5 mánuðir í Rd arminum (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54;  $p<0,0001$ ) sem sýnir 56% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með DRd (sjá mynd 4).

Mynd 4: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versunar í rannsókn MMY3003



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3003 eru sýndar í töflu 11 hér á eftir.

Tafla 11: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3003

Fjöldi sjúklinga með metanlega svörun	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-gildi <sup>a</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Alger svörun (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Hlutasvörun (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>b</sup> (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>c</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
P-gildi <sup>d</sup>	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta.

<sup>a</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>b</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla og þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli er notað. Líkindahlutfall >1 bendir til forskots fyrir DRd.

<sup>d</sup> p-gildi er úr Fisher nákvæmnisprófi.

Miðgildi heildarlifunar náðist fyrir hvorugan meðferðarhópinn. Með heildar miðgildi eftirfylgni 13,5 mánuði var áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

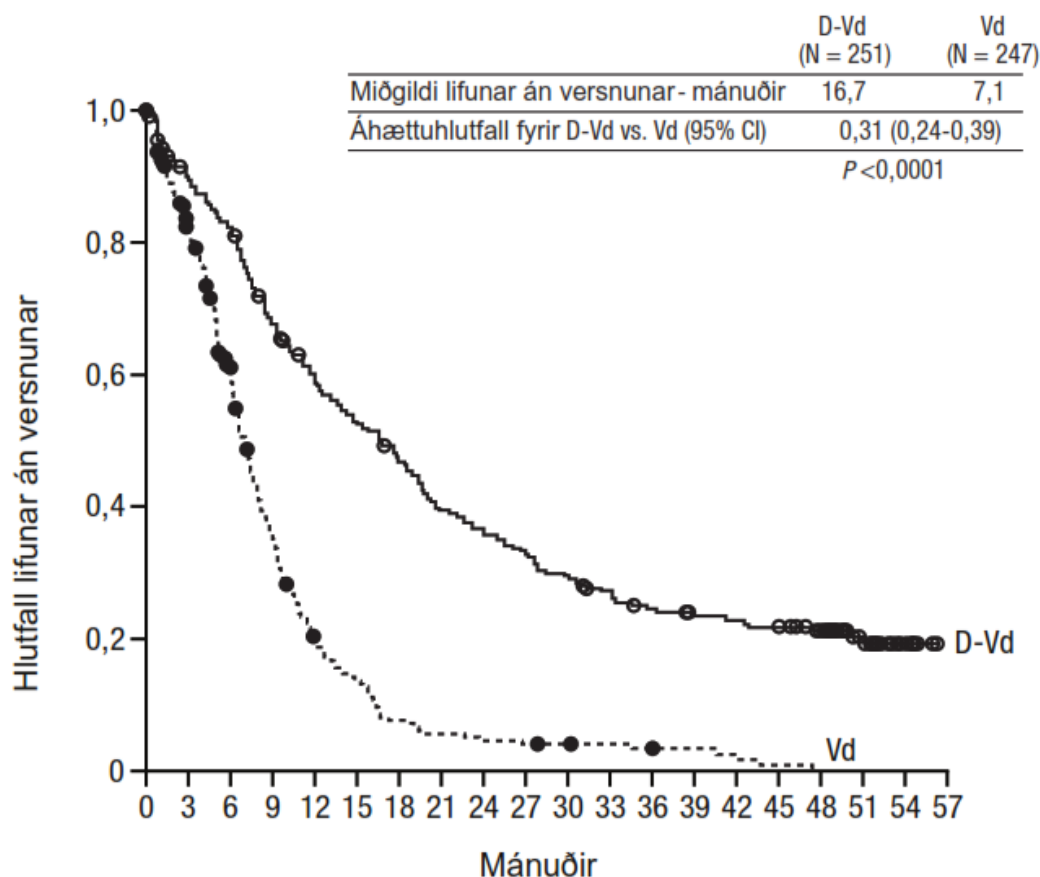
Samsett meðferð með bortezomibi:

Rannsókn MMY3004, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með DARZALEX 16 mg/kg ásamt bortezomibi og dexametasoni (DVd) við meðferð með bortezomibi og dexametasoni (Vd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð eða með inndælingu í bláæð í skammti 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborð tvisvar sinnum í viku í tvær vikur (dagar 1, 4, 8 og 10) í endurteknum 21 dags (3-vikna) meðferðarlotum, í samtals 8 lotur. Dexametason var gefið til inntöku í skammti 20 mg á degi 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í öllum bortezomib lotunum 8 (80 mg á viku í tveimur af þremur vikum bortezomib lotunnar) eða í minni skammti með 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára, með líkamsþyngdarstuðul (BMI) <18,5, sykursýki sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á eða sem hafa ekki þolað fyrri sterameðferð. Á dögum innrennslis með DARZALEX voru 20 mg af dexametasoni gefin sem forlyf fyrir innrennslis. Meðferð með DARZALEX var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 498 sjúklingum var slembiraðað, 251 í DVd arminn og 247 í Vd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá DARZALEX arminum og viðmiðunararminum. Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ár (bil 30 til 88 ára) og 12% voru ≥75 ára. Sextíu og níu prósent (69%) fékk fyrri meðferð með próteasómhemli (66% fengu bortezomib) og 76% sjúklinga hafði fengið fyrri meðferð með ónæmistemprandi lyfi (42% fengu lenalidomid). Í upphafi höfðu 32% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar. Þrjátíu og þrjú prósent (33%) sjúklinga svöruðu ekki ónæmistemprandi lyfi eingöngu og 28% svöruðu ekki lenalidomidi. Sjúklingar sem ekki svöruðu bortezomibi voru útilokaðir frá rannsókninni.

Eftir 7,4 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3004 ávinning í DVd arminum samanborið við Vd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DVd arminum og var 7,2 mánuðir í Vd arminum (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53], p-gildi <0,0001). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 50 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í DVd arminum samanborið við Vd arminn. Miðgildi PFS var 16,7 mánuðir í DVd arminum og 7,1 mánuður í Vd arminum (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-gildi <0,0001) sem sýnir 69% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með DVd miðað við Vd (sjá mynd 5).

Mynd 5: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar í rannsókn MMY3004



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3004 eru sýndar í töflu 12 hér á eftir.

Tafla 12: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3004

Fjöldi sjúklinga með metanlega svörun	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-gildi <sup>a</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Alger svörun (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Hlutasvörun (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (bil)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>c</sup>	9,04 (2,53; 32,21)	
P-gildi <sup>d</sup>	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexametason; Vd=bortezomib-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta.

<sup>a</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>b</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla og þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli er notað. Líkindahlutfall >1 bendir til forskots fyrir DVd.

<sup>d</sup> p-gildi er úr Fisher nákvæmnisprófi.

Miðgildi heildarlifunar náðist fyrir hvorugan meðferðarhópinn. Með heildar miðgildi eftirfylgni 7,4 mánuði (95% CI: 0,0; 14,9), var áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26;  $p=0,2975$ ).

#### Raflífeðlisfræði hjarta

Daratumumab sem stórt prótein er ólíklegt til að hafa beinar milliverkanir á jónagöng. Áhrif daratumumabs á QTc bilið voru metin í opinni rannsókn með 83 sjúklingum (rannsókn GEN501) með endurkomið og þrálátt mergæxli eftir innrennsli með daratumumabi (4 til 24 mg/kg). Línulegar blandaðar greiningar á lyfjahvörfum-lyfhrifum benda ekki til að meðaltals QTcF bilið lengist mikið (þ.e. meira en 20 ms) við  $C_{max}$  daratumumabs.

#### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á DARZALEX hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf daratumumabs eftir lyfjagjöf með daratumumabi sem einlyfjameðferð í bláæð voru metin hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð við skammtagildi frá 0,1 mg/kg að 24 mg/kg.

Í hópunum sem fengu 1 til 24 mg/kg jókst hámarksþéttni í sermi ( $C_{max}$ ) eftir fyrsta skammt u.þ.b. hlutfallslega við skammta og dreifingarrúmmál var í samræmi við upphafsdreifingu inni í plasmahólfið. Eftir síðasta vikulega innrennslið jókst  $C_{max}$  meira en í hlutfalli við skammta, í samræmi við markmiðlaða dreifingu og brotthvarf lyfsins. Aukning á AUC var meiri en í hlutfalli við skammta og úthreinsun minnkaði með auknum skammti. Þessar niðurstöður benda til þess að CD38 geti orðið mettað við hærri skammta og eftir það eru áhrif úthreinsunar markbindingar minnkuð og úthreinsun daratumumabs er nálægt línulegri úthreinsun innræns IgG1. Úthreinsun minnkar einnig við endurtekna skammta sem getur tengst minni æxlisbyrði.

Helmingunartími eykst með hærri skömmtum og endurteknum lyfjagjöfum. Meðal (staðalfrávik) áætlaður helmingunartími daratumumabs eftir fyrsta 16 mg/kg skammtinn var 9 (4,3) sólarhringar. Áætlaður helmingunartími daratumumabs jókst eftir síðasta 16 mg/kg skammtinn en ófullnægjandi gögn eru til staðar til að gera áreiðanlegt mat. Miðað við þýðisgreiningu lyfjahvarfa var meðal (staðalfrávik) helmingunartími í tengslum við ósértækt línulegt brotthvarf u.þ.b. 18 (9) sólarhringar, búast má við þessum helmingunartíma við fullkomna mettum markmiðlaðrar úthreinsunar og endurtekna lyfjagjöf daratumumabs.

Við lok vikulegra lyfjagjafa eftir ráðlagðri áætlun fyrir einlyfjameðferð og skammtinn 16 mg/kg var meðal (staðalfrávik)  $C_{max}$  sermisgildi 915 (410,3) míkróg/ml, u.þ.b. 2,9 falt hærra en eftir fyrsta innrennslið. Meðal (staðalfrávik) þéttni í sermi fyrir næstu lyfjagjöf (lággildi) í lok vikulegrar lyfjagjafar var 573 (331,5) míkróg/ml.

Fjórar þýðisgreiningar lyfjahvarfa voru gerðar til að lýsa einkennum lyfjahvarfa daratumumabs og meta áhrif skýribreyta (covariates) á dreifingu og brotthvarf daratumumabs hjá sjúklingum með mergæxli: Greining 1 (n=223) á sjúklingum sem fengu DARZALEX einlyfjameðferð en greining 2 (n=694), greining 3 (n=352) og greining 4 (n=355) voru gerðar á sjúklingum með mergæxli sem fengu daratumumab í samsettri meðferð. Greining 2 náði til 694 sjúklinga (n=326 fyrir lenalidomid-dexametason; n=246 fyrir bortezomib-dexametason; n=99 fyrir pomalidomid-dexametason; n=11 fyrir bortezomib-melphalan-prednison; og n=12 fyrir bortezomib-talidomid-dexametason), greining 3 náði til 352 sjúklinga (bortezomib-melphalan-prednison) og greining 4 náði til 355 sjúklinga (lenalidomid-dexametason).

Miðað við þýðisgreiningu lyfjahvarfa fyrir daratumumab einlyfjameðferð (greining 1) nær daratumumab jafnvægi á u.þ.b. 5 mánuðum með 4-vikna skammtatímabili (við 21. innrennslið) og



meðal (staðalfrávik) hlutfall  $C_{max}$  við jafnvægi og  $C_{max}$  eftir fyrsta skammtinn var 1,6 (0,5). Meðal (staðalfrávik) miðlægt dreifingarrúmmál er 56,98 (18,07) ml/kg.

Þrjár viðbótar þýðisgreiningar lyfjahvarfa (greining 2, greining 3 og greining 4) voru gerðar hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu daratumumab í samsettum meðferðum. Þéttni-tíma snið fyrir daratumumab voru svipuð eftir einlyfjameðferð og samsetta meðferð. Meðal áætlaður lokahelmingunartími í tengslum við línulega úthreinsun í samsettri meðferð var u.þ.b. 15-23 dagar.

Miðað við þessar fjórar þýðisgreiningar lyfjahvarfa (greiningar 1-4) var líkamsþyngd marktækt mikilvæg skýribreyta fyrir úthreinsun daratumumabs. Þess vegna er skömmun byggð á líkamsþyngd viðeigandi við ákvörðun skammta fyrir sjúklinga með mergæxli.

Hermilíkan fyrir lyfjahvörf daratumumabs var búið til fyrir allar ráðlagðar skammtaáætlanir hjá 1 309 sjúklingum með mergæxli. Niðurstöður úr hermilíkaninu staðfestu fyrir fyrsta skammtinn, að skiptur og heill skammtur leiði til svipaðra lyfjahvarfa, að undanskildum lyfjahvörfunum á fyrsta degi meðferðar.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldur og kyn*

Miðað við fjórar sjálfstæðar þýðisgreiningar lyfjahvarfa (1-4) hjá sjúklingum, sem fengu einlyfjameðferð með daratumumabi eða í mismunandi samsettum meðferðum (greiningar 1-4), hafði aldur (bil: 31-93 ára) engin mikilvæg klínísk áhrif á lyfjahvörf daratumumabs og útsetning fyrir daratumumabi var svipuð hjá yngri (á aldrinum <65 ára, n=518) og eldri sjúklingum (á aldrinum ≥65 til <75 ára, n=761; á aldrinum ≥75 ára, n=334).

Kyn hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir daratumumabi að klínískt mikilvægu marki í þýðisgreiningum lyfjahvarfa.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á daratumumabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Fjórar sjálfstæðar þýðisgreiningar lyfjahvarfa voru gerðar með gögnum um nýrnastarfsemi sem til voru fyrir hjá sjúklingum sem fengu daratumumab einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir (greiningar 1-4) og náðu til alls 441 sjúklings með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínhreinsun [CRCL] ≥90 ml/mín.), 621 með vægt skerta nýrnastarfsemi (CRCL <90 og ≥60 ml/mín.), 523 með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (CRCL <60 og ≥30 ml/mín.) og 27 með verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastig nýrnasjúkdóms (CRCL <30 ml/mín.). Enginn klínískt mikilvægur munur sást á útsetningu fyrir daratumumabi milli sjúklings með skerta nýrnastarfsemi og þeirra sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á daratumumabi hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Ólíklegt er að breytingar á starfsemi lifrar hafi áhrif á brotthvarf daratumumabs því að IgG1 sameindir eins og daratumumab umbrotna ekki eftir umbrotsleiðum lifrar. Fjórar sjálfstæðar þýðisgreiningar lyfjahvarfa voru gerðar hjá sjúklingum sem fengu daratumumab einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir (greiningar 1-4) og náðu til alls 1.404 sjúklings með eðlilega lifrastarfsemi (heildarbilirubin [TB] og aspartat amínótransferasi [ASAT] ≤ efri mörk eðlilegs gildis (ULN), 189 með vægt skerta lifrastarfsemi (TB 1,0 x til 1,5 x ULN eða ASAT >ULN) og 8 sjúklings með í meðallagi (TB >1,5 x til 3,0 x ULN; n=7) eða verulega (TB >3,0 x ULN; n=1) skerta lifrastarfsemi. Enginn klínískt mikilvægur munur á útsetningu fyrir daratumumabi sást milli sjúklings með skerta lifrastarfsemi og þeirra sem voru með eðlilega lifrastarfsemi.

#### *Kynþáttur*

Miðað við fjórar sjálfstæðar þýðisgreiningar lyfjahvarfa hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort daratumumab einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir (greiningar 1-4), var útsetning fyrir daratumumabi svipuð hjá einstaklingum af hvítum kynstofni (n=1 371) og kynstofni sem ekki er hvítur (n=242).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Upplýsingar um eiturvekanir eru fengnar úr rannsóknum með daratumumabi hjá simpönsum og með staðgengils and-CD38 mótefni hjá cyonmolgus öpum. Engar langvarandi eitrunarprófanir hafa verið gerðar.

#### Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engar dýratilraunir hafa verið gerðar til að sýna fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif daratumumabs.

#### Eiturvekanir á æxlun

Engar dýratilraunir hafa verið gerðar til að meta möguleg áhrif daratumumabs á æxlun eða þroska.

#### Frjósemi

Engar dýratilraunir hafa verið gerðar til að ákvarða möguleg áhrif á frjósemi hjá körlum eða konum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Ísediksýra  
Mannítól (E421)  
Polysorbat 20  
Natríumasetat þríhýdrat  
Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnuð hettuglös  
24 mánuðir

#### Eftir þynningu

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema ef aðferðir við opnum/þynningu útiloka hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á ekki að vera lengri en 24 klst. í kæli (2°C-8°C) varið ljósi og þar á eftir 15 klst. (þ.m.t. innrennslistími) við stofuhita (15°C-25°C) og stofulýsingu.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð fláts og innihald

5 ml þykkni í hettuglasi úr gleri af tegund I með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki, sem inniheldur 100 mg af daratumumabi. Pakkningarstærð með 1 hettuglasi.  
20 ml þykkni í hettuglasi úr gleri af tegund I með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki, sem inniheldur 400 mg af daratumumabi. Pakkningarstærð með 1 hettuglasi.

DARZALEX er einnig fánlegt í upphafspakkningu sem inniheldur 11 hettuglös: (6 x 5 ml hettuglös + 5 x 20 ml hettuglös).

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þetta lyf er einnota.

Viðhafa skal smitgát við undirbúning innrennslislausnarinnar á eftirfarandi hátt:

- Reiknið skammtinn (mg), heildarrúmmál (ml) af DARZALEX lausn sem þörf er á og fjöldann sem þarf af hettuglösum með DARZALEX miðað við þyngd sjúklings.
- Kanníð hvort DARZALEX lausnin sé litlaus til gul. Ekki nota hana ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar aðskotaagnir eru til staðar.
- Að viðhafðri smitgát skal fjarlægja rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn úr innrennslispokanum/ílátinu sem er jafnt og rúmmálið sem þörf er á af DARZALEX lausn.
- Dragið upp nauðsynlegt magn af DARZALEX lausn og þynnið að viðeigandi rúmmáli með því að bæta því í innrennslispoka/ílát sem inniheldur 0,9% natríumklóríðlausn (sjá kafla 4.2). Innrennslispokar/ílát verða að vera úr polyvínýlklóríði (PVC), polypropýleni (PP), polyetyleni (PE) eða polyolefinblöndu (PP+PE). Þynnið að viðhafðri viðeigandi smitgát. Fargið allri ónotaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.
- Snúið pokanum/ílátinu varlega til að blanda lausnina. Má ekki hrista.
- Skoðið lyf til inndælingar með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Þynnta lausnin getur myndað örsmáar gegnsæjar til hvítar próteinagnir vegna þess að daratumumab er prótein. Ekki nota lyfið ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar aðskotaagnir sjást.
- Vegna þess að DARZALEX inniheldur ekki rotvarnarefni, á að gefa þynntar lausnir innan 15 klst. (þ.m.t. innrennslitími) við stofuhita (15°C-25°C) og stofulýsingu.
- Ef lyfið er ekki tafarlaust notað má geyma þynntu lausnina fyrir lyfjagjöf í allt að 24 klst. í kæli (2°C-8°C) varið ljósi. Má ekki frjósa.
- Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð um innrennslisett með flæðisstilli og sæfðri polyetersulfon (PES) síu (gatastærð 0,22 eða 0,2 míkrómetrar), án sótthitavalda (*non-pyrogenic*) og með lágt próteinbindistig, í innrennslislöngunni. Nota þarf lyfjagjafarsett úr polyuretani (PU), polybutadíeni (PBD), PVC, PP eða PE.
- Ekki gefa DARZALEX með innrennsli samhliða öðrum lyfjum í sömu bláæðaslöngu.
- Ekki geyma ónotaðan hluta innrennslislausnarinnar til endurnotkunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

DARZALEX 1 800 mg stungulyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 15 ml hettuglas af stungulyfi, lausn inniheldur 1 800 mg af daratumumabi (120 mg daratumumab í ml).

Daratumumab er einstofna manna IgG1 $\kappa$  mótefni gegn CD38 mótefnavaka sem er framleitt í spendýrafrumulínu (eggjastokkum kínverskra hamstra) með DNA raðbrigðatækni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með 15 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 735,1 mg af sorbitóli (E420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Lausnin er tær eða ópallýsandi, litlaus til gul.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Mergæxli

DARZALEX er ætlað:

- í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexametasoni eða með bortezomibi, melphalani og prednisoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuúgræðsla á ekki við.
- í samsettri meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuúgræðsla á við.
- í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexametasoni, eða bortezomibi og dexametasoni, til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem fengið hafa a.m.k. eina fyrri meðferð.
- í samsettri meðferð með pomalidomidi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með mergæxli sem hafa fengið eina fyrri meðferð sem fól í sér próteasómhemil og lenalidomid og sem svöruðu ekki lenalidomidi, eða sem hafa fengið a.m.k. tvær fyrri meðferðir sem fólu í sér lenalidomid og próteasómhemil og sjúkdómur hefur versnað á eða eftir síðustu meðferð (sjá kafla 5.1).
- sem einlyfjameðferð til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við endurkomnu mergæxli sem svarar ekki fyrri meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og sjúkdómur hefur versnað á síðustu meðferð.

#### Léttkeðjumýlildi (AL amyloidosis)

DARZALEX er ætlað til samsettrar meðferðar með cyclophosphamidi, bortezomibi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint útbreitt léttkeðjumýlildi (systemic light chain (AL) amyloidosis).

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

DARZALEX lyfjaform til notkunar undir húð er ekki ætlað til inndælingar í bláæð og á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð í tilgreindum skömmtum.

Gjöf DARZALEX á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns og fyrsta skammtinn á að gefa í umhverfi þar sem búnaður til endurlífgunar er til staðar.

Mikilvægt er að skoða hvað stendur á hettuglasinu til þess að tryggja að um rétt lyfjaform og réttan styrkleika sé að ræða (til notkunar í bláæð eða undir húð) og að sjúklingurinn fái ávísaðan skammt.

Fyrir sjúklinga sem nú þegar fá daratumamab til inndælingar í bláæð má nota DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð í staðinn fyrir daratumumab til notkunar í bláæð, við næsta áætlaða skammt.

Gefa skal lyf fyrir og eftir inndælingu til að minnka hættu á viðbrögðum tengdum innrennsli með daratumumabi. Sjá hér á eftir „Lyf sem ráðlögð eru samhliða“ og kafla 4.4.

### Skammtar

#### *Mergæxli*

#### Skammtaáætlun við samsetta meðferð með lenalidomidi eða pomalidomidi (4-vikna meðferðarlotur) og í einlyfjameðferð

Ráðlagður skammtur er 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð gefið á u.þ.b. 3-5 mínútum samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 1.

**Tafla 1: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með lenalidomidi og dexametasoni (Rd), pomalidomidi og deaxametasoni (Pd) (4-vikna meðferðarlotur) og einlyfjameðferð**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 8	vikulega (samtsals 8 skammtar)
Vikur 9 til 24 <sup>a</sup>	á tveggja vikna fresti (samtsals 8 skammtar)
Vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 9

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 25

Gefa á 40 mg/viku af dexametasoni (eða minnka skammt niður í 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára).

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð, sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

#### Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni (6-vikna meðferðarlotur)

Ráðlagður skammtur er 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð á u.þ.b. 3-5 mínútum samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 2.

**Tafla 2: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni ([VMP]; 6-vikna meðferðarlotur)**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 6	vikulega (samtsals 6 skammtar)
Vikur 7 til 54 <sup>a</sup>	á þriggja vikna fresti (samtsals 16 skammtar)
Vika 55 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 3-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 7

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 55

Bortezomib er gefið tvisvar sinnum í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í fyrstu 6-vikna meðferðarlotunni og síðan einu sinni í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í átta 6-vikna meðferðarlotur til viðbótar. Sjá upplýsingar í

kafla 5.1 um VMP skammt og skammtaáætlun þegar það er gefið samhliða DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð.

Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (4-vikna meðferðarlotur) hjá nýgreindum sjúklingum þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við  
Ráðlagður skammtur er 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð á u.þ.b. 3-5 mínútum samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 3.

**Tafla 3: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni ([VTd]; 4-vikna meðferðarlotur)**

Meðferðarfasi	Vikur	Áætlun
Innleiðslufasi	Vikur 1 til 8	vikulega (samtals 8 skammtar)
	Vikur 9 til 16 <sup>a</sup>	á tveggja vikna fresti (samtals 4 skammtar)
Hlé vegna háskammta krabbameinslyfjameðferðar og samgena stofnfrumuígræðslu		
Upprættingarfasi (consolidation)	Vikur 1 til 8 <sup>b</sup>	á tveggja vikna fresti (samtals 4 skammtar)

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 9

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 1 þegar meðferð er hafin á ný eftir samgena stofnfrumuígræðslu

Gefa á 40 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í lotum 1 og 2, og 40 mg á dögum 1-2 og 20 mg á lyfjagjafardögum eftir það (dögum 8, 9, 15, 16) í lotum 3-4. Gefa á 20 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16 í lotum 5 og 6.

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð, sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi (3-vikna meðferðarlotur)

Ráðlagður skammtur er 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð á u.þ.b. 3-5 mínútum samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 4.

**Tafla 4: Skammtaáætlun fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomibi og dexametasoni (Vd) (3-vikna meðferðarlotur)**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 9	vikulega (samtals 9 skammtar)
Vikur 10 til 24 <sup>a</sup>	á þriggja vikna fresti (samtals 5 skammtar)
Vika 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>b</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Fyrsti skammtur í 3-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 10

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 25

Gefa á 20 mg af dexametasoni á dögum 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í fyrstu 8 bortezomib meðferðarlotunum eða minnka skammt niður í 20 mg/viku fyrir sjúklinga sem eru >75 ára, í undirþyngd (BMI <18,5), með sykursýki sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á eða sem hafa ekki þolað fyrri sterameðferð.

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð, sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Léttkeðjumýlildi

Skammtaáætlun við samsetta meðferð með bortezomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni (4-vikna meðferðarlotur)

Ráðlagður skammtur er 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð á u.þ.b. 3-5 mínútum samkvæmt eftirfarandi skammtaáætlun í töflu 5.

**Tafla 5: Skammtaáætlun við léttkeðjumýlildi fyrir DARZALEX í samsettri meðferð með bortezomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni ([VCd]; 4-vikna meðferðarlotur)<sup>a</sup>**

Vikur	Áætlun
Vikur 1 til 8	vikulega (samtals 8 skammtar)
Vikur 9 til 24 <sup>b</sup>	á tveggja vikna fresti (samtals of 8 skammtars)
Vikur 25 og áfram þar til sjúkdómur versnar <sup>c</sup>	á fjögurra vikna fresti

<sup>a</sup> Í klínísku rannsókninni var DARZALEX gefið þangað til sjúkdómur versnaði eða að hámarki 24 lotur (~2 ár) frá fyrsta skammti rannsóknarlyfs.

<sup>b</sup> Fyrsti skammtur í 2-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 9

<sup>c</sup> Fyrsti skammtur í 4-vikna skammtaáætluninni er gefinn í viku 25

Varðandi skammta og áætlanir fyrir lyf sem gefin eru með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð, sjá kafla 5.1 og viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

#### *Skammti sleppt*

Ef áætluðum skammti af DARZALEX er sleppt á að gefa skammtinn eins fljótt og mögulegt er og aðlaga skammtaáætlun til samræmis og halda meðferðarhléum.

#### *Aðlögun skammta*

Skammtaminnkun DARZALEX er ekki ráðlögð. Skammti getur þurft að seinka til að blóðfrumufjöldi nái jafnvægi á ný ef fram koma eitrunaráhrif á blóðmynd (sjá kafla 4.4). Varðandi upplýsingar um lyf sem gefin eru með DARZALEX, sjá viðkomandi samantekt á eiginleikum lyfs.

Í klínískum rannsóknum þurfti hvorki að breyta hraða né skammti DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð til þess að ráða bót á innrennslistengdum viðbrögðum.

#### Lyf sem ráðlögð eru samhliða

##### *Lyf gefin fyrir inndælingu*

Lyf gefin fyrir inndælingu (til inntöku eða í bláæð) á að gefa öllum sjúklingum til þess að draga úr hættu á innrennslistengdum viðbrögðum 1-3 klst. fyrir hverja gjöf DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð samkvæmt eftirfarandi:

- Barksteri (langvirkur eða verkar í meðallagi langan tíma)
  - Einlyfjameðferð:

Metylprednisólón 100 mg eða jafngildur skammtur. Eftir aðra inndælinguna má minnka skammt barkstera í metylprednisólón 60 mg.
  - Samsett meðferð:

Dexametason 20 mg (eða jafngildur skammtur) gefið fyrir hverja gjöf DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð. Þegar dexametason er gefið sem sértæk bakgrunnsmeðferð með barksterum, þá mun meðferðarskammtur dexametasons koma í staðinn fyrir lyfjaforgjöf á DARZALEX inndælingar dögum (sjá kafla 5.1). Ekki skal gefa til viðbótar barkstera (t.d. prednison) sem sértæka bakgrunnsmeðferð á DARZALEX inndælingar dögum, þegar sjúklingar hafa fengið dexametason (eða jafngildan skammt) sem lyfjaforgjöf.
- Hitalækkandi lyf (parasetamól 650 til 1 000 mg).
- Andhistamín (diphenhýdramín 25 til 50 mg til inntöku eða í bláæð eða sambærileg lyf).

##### *Lyfjagjöf eftir inndælingu*

Lyfjagjöf eftir inndælingu á að gefa til að minnka hættuna á seinkuðum viðbrögðum tengdum innrennsli á eftirfarandi hátt:

- Einlyfjameðferð:

Gefa skal barkstera til inntöku (20 mg metylprednisólón eða jafngildan skammt af barkstera sem verkar í meðallagi langan tíma eða langvirkan í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar) á fyrstu tveimur dögum eftir allar inndælingar (byrja daginn eftir inndælingu).



- Samsett meðferð:  
Íhuga skal að gefa lágan skammt af metýlprednisólón ( $\leq 20$  mg) eða jafngilt lyf daginn eftir inndælingu með DARZALEX. Ef barksteri (t.d. dexametason, prednison) er aftur á móti gefinn sem sértæk bakgrunnsmeðferð daginn eftir inndælingu með DARZALEX er ekki víst að þörf sé á viðbótar lyfjagjöf eftir inndælingu (sjá kafla 5.1).

Ef sjúklingurinn fær ekki veruleg viðbrögð tengd innrennsli eftir fyrstu þrjár inndælingarnar má hætta að gefa barkstera eftir inndælingu (fyrir utan bakgrunnsmeðferð með barksterum).

Hjá sjúklingum með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm á að auki að íhuga lyfjagjöf eftir inndælingu sem felur í sér skjótvirk og langvirk berkjuvíkkandi lyf og barkstera til innöndunar. Eftir fyrstu fjórar inndælingarnar má, ef sjúklingurinn fær ekki veruleg viðbrögð tengd innrennsli, hætta lyfjagjöf til innöndunar eftir inndælingu eftir ákvörðun læknisins.

#### *Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurvirkjun herpes zoster veiru*

Íhuga skal fyrirbyggjandi veiruhemjandi meðferð til að koma í veg fyrir endurvirkjun herpes zoster veiru.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun daratumumabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Miðað við þýðisgreiningar lyfjahvarfa er ekki þörf á að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarástarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun daratumumabs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2).

##### *Aldraðir*

Ekki er talin þörf á að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun DARZALEX hjá börnum á aldrinum 18 ára og yngri. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

##### *Líkamsþyngd (>120 kg)*

Takmarkaður fjöldi sjúklinga sem vega >120 kg hafa verið rannsakaðir með föstum skammti (1 800 mg) af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð og ekki hefur verið sýnt fram á verkun hjá þessum sjúklingum. Sem stendur er ekki hægt að ráðleggja að aðlaga skammt m.t.t. líkamsþyngdar (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Lyfjagjöf

DARZALEX til notkunar undir húð er ekki ætlað til notkunar í bláæð og á eingöngu að gefa undir húð, í tilgreindum skömmtum. Sjá kafla 6.6 fyrir sérstakar varúðarráðstafanir fyrir lyfjagjöf.

Til að koma í veg fyrir að nálin stíflist á að festa sprautunálina eða innrennslissettið sem ætlað er til gjafar undir húð við sprautuna strax fyrir inndælinguna.

**Gefið 15 ml af DARZALEX stungulyfi með inndælingu undir húð í kvið u.þ.b. 7,5 cm hægra eða vinstra megin við nafla á u.þ.b. 3-5 mínútum.** Ekki gefa DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á öðrum stöðum líkamans þar sem engar upplýsingar liggja fyrir.

Skipta á um stungustaði til þess að ná sem bestum árangri.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á aldrei að gefa á staði þar sem húðin er rauð, marín, viðkvæm, hörð eða þar sem örmyndun er.

Gerid hlé eða hægið á inndælingunni ef sjúklingurinn finnur til. Ef sársaukinn minnkar ekki þótt hægt sé á inndælingunni má finna annan inndælingarstað hinum megin á kviðnum til að gefa það sem eftir er af skammtinum.

Meðan á meðferð með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð stendur á ekki að gefa önnur lyf undir húð á sama stað og DARZALEX.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

#### Innrennslistengd viðbrögð

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð getur valdið verulegum og/eða alvarlegum innrennslistengdum viðbrögðum þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögðum. Í klínískum rannsóknum fengu u.þ.b. 9% (74/832) sjúklinga innrennslistengd viðbrögð. Yfirleitt komu þau eftir fyrstu inndælinguna og voru 1.-2. stigs. Innrennslistengd viðbrögð við síðari inndælingar sáust hjá 1% sjúklinga (sjá kafla 4.8).

Tími (miðgildi) þar til innrennslistengd viðbrögð komu fram eftir DARZALEX inndælingu var 3,2 klst. (á bilinu 0,15-83 klst.). Flest innrennslistengdu viðbrögðin komu fram á meðferðardeginum. Síðbúin innrennslistengd viðbrögð komu fram hjá 1% sjúklinga.

Teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða geta m.a. verið einkenni frá öndunarfarum t.d. nefstífla, hósti, erting í hálsi, ofnæmisnefslímubólga, mäsandi öndun sem og hiti, brjóstverkur, kláði, kuldahrollur, uppköst, ógleði og lágþrýstingur. Veruleg viðbrögð hafa komið fram þ.m.t. berkjukrampi, súrefnisskortur, mæði, háþrýstingur og hraðtaktur (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar eiga að fá lyfjaforgjöf sem felur í sér andhistamín, hitalækkandi lyf og barkstera og einnig á að fylgjast með og veita ráðgjöf m.t.t. innrennslistengdra viðbragða, sérstaklega við og eftir fyrstu og aðra inndælingu. Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram eða lífshættuleg (4. stigs) viðbrögð á tafarlaust að grípa til videigandi bráðaaðgerða. Hætta á meðferð með DARZALEX þegar í stað og fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Til að draga úr hættu á síðkomnum innrennslistengdum viðbrögðum á að gefa öllum sjúklingum barkstera til inntöku eftir inndælingu með DARZALEX (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með sögu um langvinnan lungnateppusjúkdóm geta þurft viðbótar lyfjagjöf eftir inndælinguna til að ráða bót á öndunarfarafylgikvillum. Íhuga á notkun lyfja eftir inndælingu (t.d. skjótvirk og langvirk berkjuvikkandi lyf og innöndunarstera) hjá sjúklingum með langvinnan lungnateppusjúkdóm (sjá kafla 4.2).

#### Daufkyrningafæð/blóðflagnafæð

DARZALEX getur aukið daufkyrningafæð og blóðflagnafæð sem bakgrunnsmeðferð getur valdið (sjá kafla 4.8).

Fylgjast á reglubundið með heildarblóðfrumufjölda meðan á meðferð stendur í samræmi við leiðbeiningar um bakgrunnsmeðferðir frá framleiðanda. Sjúklingar með daufkyrningafæð eiga að vera undir eftirliti með tilliti til einkenna um sýkingu. Gjöf DARZALEX getur þurft að seinka til að leyfa blóðfrumufjölda að ná jafnvægi á ný. Hjá léttari sjúklingum sem fengu DARZALEX með gjöf undir húð kom aukin tíðni daufkyrningafæðar fram, hins vegar tengdist þetta ekki aukinni tíðni alvarlegra

sýkinga. Minnkun skammta DARZALEX er ekki ráðlögð. Íhuga má stuðningsmeðferð með blóðgjöf eða vaxtarþáttum.

#### Truflun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs próf)

Daratumumab binst CD38 sem finnst í lágum gildum á rauðum blóðkornum og getur valdið jákvæðu óbeinu Coombs prófi. Daratumumab miðluð jákvæð óbein Coombs svörun getur varað í allt að 6 mánuði eftir síðastu gjöf daratumumabs. Hafa þarf í huga að daratumumab bundið við rauð blóðkorn getur valdið því að ekki mælast mótefni gegn vægum mótefnavökum í sermi sjúklingsins. Ákvörðun ABO og Rh blóðflokks sjúklings verður ekki fyrir áhrifum.

Flokka skal sjúklinga og skima áður en meðferð með daratumumabi er hafin. Íhuga má svipgerðargreiningu áður en meðferð með daratumumabi er hafin í samræmi við starfsvenjur á hverjum stað. Arfgerðargreining rauðra blóðkorna verður ekki fyrir áhrifum af daratumumabi og má framkvæma hvenær sem er.

Ef blóðgjöf er fyrirhuguð á að láta blóðbanka vita af þessari truflun á óbein andglóbúlín próf (sjá kafla 4.5). Ef grípa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/RhD-samrýmanleg rauð blóðkorn, sem ekki eru krossprófuð, í samræmi við starfsvenjur blóðbanka á hverjum stað.

#### Truflun á ákvörðun algerrar svörunar

Daratumumab er einstofna manna IgG kappa mótefni sem greina má bæði með rafdrætti sermispróteina (*serum protein electrophoresis*, SPE) og mótefnalitun (*immunofixation*, IFE) sem eru notuð til að fylgjast klínískt með innrænu M-próteini (sjá kafla 4.5). Þessi truflun getur haft áhrif á ákvörðun algerrar svörunar og á framgang sjúkdóms hjá sumum sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein.

#### Endurvirkjun lifrabólguveiru B

Greint hefur verið frá tilfellum endurvirkjunar lifrabólguveiru B, sem sum voru banvæn, hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með DARZALEX. Áður en DARZALEX meðferð er hafin á að skima fyrir lifrabólguveiru B hjá öllum sjúklingum.

Hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir fyrir lifrabólgu B þarf að fylgjast með klíniskum teikum og rannsóknarniðurstöðum um endurvirkjun lifrabólguveiru B á meðan meðferð stendur og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að DARZALEX meðferð lýkur. Meðhöndla skal sjúklinga í samræmi við núgildandi klínískar leiðbeiningar. Íhuga skal að leita ráðgjafar hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum eftir klínískum þörfum.

Sjúklingar sem fá endurvirkjun lifrabólguveiru B á meðan þeir eru á DARZALEX eiga að gera hlé á DARZALEX meðferð og hefja viðeigandi meðferð. Ef hefja á DARZALEX meðferð að nýju hjá sjúklingum þar sem viðunandi stjórn á endurvirkjaðri lifrabólguveiru B hefur náðst, skal ræða við lækni sem er með sérfræðipækkingu í meðferð á lifrabólguveiru B.

#### Líkamsþyngd (>120 kg)

Mögulega er verkun DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð minni hjá sjúklingum sem vega >120 kg (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Hjálparefni

Lyfið inniheldur sorbitól (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki fá lyfið (sjá kafla 2).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Sem einstofna IgG1κ mótefni er úthreinsun um nýru og umbrot miðlað af lifrarensímum á óbreyttu daratumumabi ólíklegt til að vera aðalbrotthvarfsleiðirnar. Ekki er búist við að breytileiki í

lyfjaumbrotsensímum sem slíkur hafi áhrif á brotthvarf daratumumabs. Ekki er búist við að daratumumab, sem hefur mikla sækni í einstakan mótefnavísi á CD38, breyti ensímum sem eiga þátt í lyfjaumbroti.

Klínískt lyfjahvarfafræðilegt mat á daratumumabi í lyfjaformi til notkunar í bláæð eða undir húð og lenalidomidi, pomalidomidi, talidomidi, bortezomibi, melphalani, prednisoni, carfilzomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni benti ekki til klínískt mikilvægra lyfjamilliverkana milli daratumumabs og þessara smásameinda (*small molecule*) lyfja.

#### Truflun á óbeinu andglóbúlín prófi (óbeint Coombs próf)

Daratumumab binst CD38 á rauðum blóðkornum og truflar prófanir á samrýmanleika, þ.m.t. mótefnaskimun og krossprófun (sjá kafla 4.4). Aðferðir til að milda truflun daratumumabs geta verið að meðhöndla prófunarefni rauðra blóðkorna með dithiothreitol (DTT) til að trufla bindingu daratumumabs eða aðrar gildaðar aðferðir á hverjum stað. Vegna þess að Kell blóðflokkun er einnig viðkvæm fyrir meðferð með DTT á að gefa Kell-neikvæðar einingar eftir að búð er að útiloka eða bera kennsl á ósamgena mótefni með því að nota rauð blóðkorn sem hafa verið meðhöndluð með DTT. Íhuga má einnig sem annan kost svipgerðargreiningu eða arfgerðargreiningu (sjá kafla 4.4).

#### Truflun á rafdrætti sermispróteina og mótefnalitun

Greina má daratumumab með rafdrætti sermispróteina (SPE) og mótefnalitun (IFE) sem notuð eru til að fylgjast með einstofna immunoglóbúlíni sjúkdómsins (M prótein). Þetta getur leitt til falskrar jákvæðrar niðurstöðu rafdráttar sermispróteina og mótefnalitunar hjá sjúklingum með IgG kappa mergæxlisprótein sem hefur áhrif á upphafsmat algerrar svörunar samkvæmt viðmiðum IMWG (*International Myeloma Working Group*). Hjá sjúklingum með stöðuga mjög góða hlutasvörun, þar sem grunur er um daratumumab truflun, skal íhuga að nota gildaða daratumumab-sértæka mótefnalitun til að aðgreina daratumumab frá þeim innrænu M-próteinum sem geta verið eftir í sermi sjúklings, til að auðvelda ákvörðun algerrar svörunar.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð með daratumumabi lýkur.

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá mönnum eða dýrum til að meta áhættu af notkun daratumumabs á meðgöngu. Þekkt er að IgG1 einstofna mótefni fara yfir fylgju eftir fyrsta þriðjung meðgöngu. Því á ekki að nota daratumumab á meðgöngu nema ávinningur meðferðar hjá móðurinni sé meiri en möguleg áhætta fyrir fóstrið. Verði sjúklingur barnshafandi meðan á notkun þessa lyfs stendur skal upplýsa sjúklinginn um mögulega áhættu fyrir fóstrið.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort daratumumab skilst út í móðurmjólk manna eða dýra.

IgG móður skilst út í brjóstamjólk en fer ekki í blóðrás nýbura og ungbarns í miklu magni vegna þess að það brotnar niður í meltingarveginum og frásogast ekki.

Áhrif daratumumabs á nýbura/ungbörn eru ekki þekkt. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með DARZALEX.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir til að ákvarða möguleg áhrif daratumumabs á frjósemi hjá körlum eða konum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

DARZALEX hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu hjá sjúklingum sem taka daratumumab og taka þarf tillit til þess við akstur og notkun véla.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt öryggisþátta

Algengustu aukaverkanirnar af hvaða stigi sem er (hjá  $\geq 20\%$  sjúklinga) með daratumumabi (í bláæð eða undir húð), annaðhvort við einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð, voru innrennslistengd viðbrögð, þreyta, ógleði, niðurgangur, hægðatregða, hiti, hósti, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, útlímabjúgur, útlægur skyntaugakvilli og sýkingar í efri öndunarvegi. Alvarlegar aukaverkanir voru lungnabólga, berkjubólga, sýkingar í efri öndunarvegi, sýklasótt, lungnabjúgur, influensa, hiti, vessaþurrð, niðurgangur, gáttatif og yfirlið.

Öryggi DARZALEX lyfjaforms gefið undir húð var svipað og fyrir lyfjaform gefið í bláæð fyrir utan lægri tíðni innrennslistengdra viðbragða. Í III. stigs rannsókninni MMY3012 var daufkyrningafæð eina aukaverkunin sem greint var frá með  $\geq 5\%$  meiri tíðni fyrir DARZALEX gefið undir húð samanborið við daratumumab í bláæð (3. eða 4. stigs: 13% undir húð og 8% í bláæð).

##### Tafla með aukaverkunum

Í töflu 6 er yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu DARZALEX með gjöf undir húð eða daratumumab gefið í bláæð.

Upplýsingarnar endurspeglar útsetningu fyrir DARZALEX eftir gjöf undir húð (1 800 mg) hjá 639 sjúklingum með mergæxli. Upplýsingarnar ná yfir 260 sjúklinga úr III. stigs rannsókn með virkum samanburði (rannsókn MMY3012) sem fengu DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð sem einlyfjameðferð og 149 sjúklinga úr III. stigs rannsókn með virkum samanburði (MMY3013) sem fengu DARZALEX undir húð í samsettri meðferð með pomalidomídi og dexametasoni (D-pd). Upplýsingarnar endurspeglar einnig þrjár opnar klínískar rannsóknir með sjúklingum sem fengu DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð annaðhvort sem einlyfjameðferð (N=31, MMY1004 og MMY1008) og MMY2040 þar sem sjúklingar fengu DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð ásamt annaðhvort bortezomíbi, melphaláni og prednisoni (D-VMP, n=67), lenalidomídi og dexametasoni (D-Rd, n=65) eða bortezomíbi, lenalidomídi og dexametasoni (D-VRd, n=67). Auk þess endurspeglar upplýsingarnar útsetningu 193 sjúklinga, með nýgreint léttkeðjumýlildi, úr III. stigs rannsókn með virkum samanburði (rannsókn AMY3001), þar sem sjúklingar fengu DARZALEX undir húð í samsettri meðferð með bortezomíbi, cyclophosphamídi og dexametasoni (D-VCd).

Upplýsingarnar um öryggi endurspeglar einnig útsetningu fyrir daratumumabi (16 mg/kg) í bláæð hjá 2 324 sjúklingum með mergæxli þ. á m. 1 910 sjúklingum sem fengu daratumumab í bláæð ásamt bakgrunnsmeðferð og 414 sjúklingum sem fengu daratumumab í bláæð sem einlyfjameðferð. Upplýsingarnar ná einnig yfir aukaverkanir eftir markaðssetningu.

Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1 000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10 000$  til  $< 1/1 000$ ) og koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10 000$ ). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp í alvarleikaröð þegar við á.

**Tafla 6: Aukaverkanir hjá sjúklingum með mergæxli og léttkeðjumýlildi sem fengu meðferð með daratumumabi í bláæð eða daratumumabi undir húð**

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkur	Tíðni (%)	
			Öll stig	Stig 3-4
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Sýking í efri öndunarvegi <sup>a</sup>	Mjög algengar	37	2
	Lungnabólga <sup>a</sup>		17	10
	Berkjubólga <sup>a</sup>		14	1
	Þvagfærasýking	Algengar	6	1
	Inflúensa		4	1 <sup>#</sup>
	Sýklasótt <sup>a</sup>		4	3
	Stórfrumuveirusýking <sup>a</sup>	Sjaldgæfar	<1	<1 <sup>#</sup>
	Endurvirkjun lifrabólguveiru B <sup>a</sup>		<1	<1
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð <sup>a</sup>	Mjög algengar	39	33
	Blóðflagnafæð <sup>a</sup>		29	17
	Blóðleysi <sup>a</sup>		27	12
	Eitilfrumnafæð <sup>a</sup>		14	11
	Hvítfrumnafæð <sup>a</sup>		11	6
Ónæmiskerfi	Bráðafnæmisviðbrögð <sup>b</sup>	Mjög sjaldgæfar	-	-
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	10	1
	Blóðsykurshækkun	Algengar	6	3
	Blóðkalsíumlækkun		5	1
	Vessapurrð		2	1 <sup>#</sup>
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Mjög algengar	15	1 <sup>#</sup>
Taugakerfi	Útlægur skyntaugakvilli	Mjög algengar	26	3
	Höfuðverkur		10	<1 <sup>#</sup>
	Sundl	Algengar	9	<1 <sup>#</sup>
	Náladofi		9	<1
	Yfirlið		3	2 <sup>#</sup>
Hjarta	Gáttatif	Algengar	3	1
Æðar	Háþrýstingur <sup>a</sup>	Algengar	9	4
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti <sup>a</sup>	Mjög algengar	21	<1 <sup>#</sup>
	Mæði <sup>a</sup>		18	2
	Lungnabjúgur <sup>a</sup>	Algengar	1	<1
Meltingarfæri	Niðurgangur	Mjög algengar	29	4
	Hægðatregða		28	1
	Ógleði		22	1 <sup>#</sup>
	Uppköst		14	1 <sup>#</sup>
	Brisbólga <sup>a</sup>	Algengar	1	<1
Húð og undirhúð	Útbrot	Mjög algengar	10	1 <sup>#</sup>
	Kláði	Algengar	6	<1 <sup>#</sup>
Stoðkerfi og bandvefur	Bakverkur	Mjög algengar	16	2
	Vöðvakrampar		11	<1 <sup>#</sup>
	Liðverkir		10	<1 <sup>#</sup>
	Stoðkerfisverkur í brjósti	Algengar	6	<1 <sup>#</sup>
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Mjög algengar	23	4
	Útlimabjúgur <sup>a</sup>		22	1
	Hiti		21	1
	Þröttleysi		18	2
	Kuldahrollur	Algengar	8	<1 <sup>#</sup>
	Viðbrögð á stungustað <sup>d,e</sup>		8	0

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð <sup>c</sup>			
	Daratumumab í bláæð <sup>f</sup>	Mjög algengar	39	5
	Daratumumab undir húð <sup>e</sup>	Algengar	9	1 <sup>#</sup>

# Ekkert 4 stigs

a Sýnir skilgreiningar flokkaðar saman.

b Aukaverkanir eftir markaðssetningu.

c Innrennslistengd viðbrögð fela í sér tengsl við innrennsli/inndælingu daratumumabs samkvæmt skilgreiningu rannsakenda.

d Viðbrögð á stungustað fela í sér tengsl við inndælingu daratumumabs samkvæmt skilgreiningu rannsakenda.

e Tíðni byggð eingöngu á rannsóknum á daratumumabi með gjöf undir húð (N=832).

f Tíðni byggð eingöngu á rannsóknum á daratumumabi með gjöf í bláæð (N=2 324).

Athugið: Byggt á 3 156 sjúklingum með mergæxli og léttkeðjumýlildi sem fengu meðferð með daratumumabi í bláæð eða daratumumab undir húð.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Innrennslistengd viðbrögð*

Í klínískum rannsóknum (einlyfjameðferð og samsett meðferð; N=832) með DARZALEX með gjöf undir húð var tíðni innrennslistengdra viðbragða af hvaða stigi sem er 8,2% við fyrstu DARZALEX inndælingu (1 800 mg, viku 1), 0,4% við inndælingu í viku 2 og 1,1% við síðari inndælingar. 3. stigs innrennslistengd viðbrögð sáust hjá 0,8% sjúklinga. Enginn sjúklingur var með 4. stigs innrennslistengd viðbrögð.

Teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða geta m.a. verið einkenni frá öndunarfærum t.d. nefstífla, hósti, erting í hálsi, ofnæmisnefslímubólga, mäsandi öndun sem og hiti, brjóstverkur, kláði, kuldahrollur, uppköst, ógleði og lágþrýstingur. Veruleg viðbrögð hafa komið fram þ.m.t. berkjukrampi, súrefnisskortur, mæði, háþrýstingur og hraðtaktur (sjá kafla 4.4).

#### *Viðbrögð á stungustað*

Í klínískum rannsóknum (N=832) með DARZALEX með gjöf undir húð var tíðni viðbragða á stungustað af hvaða stigi sem er 7,7%. Hvorki sáust 3. né 4. stigs viðbrögð á stungustað. Algengustu (>1%) viðbrögðin á stungustað voru roði.

#### *Sýkingar*

Hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu daratumumab sem einlyfjameðferð var heildartíðni sýkinga svipuð hjá þeim sem fengu DARZALEX undir húð (52,9%) og þeim sem fengu daratumumab í bláæð (50,0%). Tíðni 3. eða 4. stigs sýkinga var einnig svipuð hjá þeim sem fengu DARZALEX undir húð (11,7%) og þeim sem fengu daratumumab í bláæð (14,3%). Hægt var að ráða bót á flestum sýkingunum og mjög sjaldan þurfti að hætta meðferðinni. Lungnabólga var algengasta 3. eða 4. stig sýkingin sem greint var frá í öllum rannsóknum. Í rannsóknum með virkum samanburði var meðferð hætt hjá 1-4% sjúklinga vegna sýkinga. Banvænar sýkingar voru fyrst og fremst vegna lungnabólgu og sýklasóttar.

Hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu daratumumab í samsettri meðferð í bláæð var greint frá eftirfarandi:

3. eða 4. stigs sýkingar:

Rannsóknir á sjúklingum sem hafa fengið bakslag/svara ekki fyrri meðferð: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Rannsóknir á nýgreindum sjúklingum: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D VTd: 22%, VTd: 20%.

5. stigs (banvænar) sýkingar:

Rannsóknir á sjúklingum sem hafa fengið bakslag/svara ekki fyrri meðferð: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Rannsóknir á nýgreindum sjúklingum: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu samsetta meðferð með DARZALEX undir húð var greint frá eftirfarandi:

3. eða 4. stigs sýkingar: DPd: 28%, Pd: 23%

5. stigs (banvænar) sýkingar: DPd: 5%, Pd: 3%

Skýring: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; Pd=pomalidomid-dexametason; VMP=bortezomib-melphalan-prednison; VTd=bortezomib-talidomid-dexametason.

Hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi sem fengu samsetta meðferð með DARZALEX undir húð var greint frá eftirfarandi:

3. eða 4. stigs sýkingar: D-VCd: 17%, VCd: 10%

5. stigs sýkingar: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Skýring: D=daratumumab; VCd=bortezomib-cyclophosphamid-dexametason

### *Blóðlýsa*

Fræðilegur möguleiki er á blóðlýsu (*haemolysis*). Samfelld eftirlit með þessu öryggisræsimerki verður framkvæmt í klínískum rannsóknum og á öryggisupplýsingum eftir markaðssetningu.

### *Hjartasjúkdómar og hjartavöðvakvilla tengdur léttkeðjumýlildi*

Meirihluti sjúklinga í AMY3001 var með hjartavöðvakvilla tengdan léttkeðjumýlildi við upphaf (D-VCd 72% samanb. við VCd 71%). 3. og 4. stigs hjartasjúkdómar komu fyrir hjá 11% D-VCd sjúklinga samanborið við 10% VCd sjúklinga en alvarlegir hjartasjúkdómar komu fyrir hjá 16% D-VCd sjúklinga og 13% VCd sjúklinga. Alvarlegir hjartasjúkdómar sem komu fyrir hjá  $\geq 2\%$  sjúklinga voru hjartabilun (D-VCd 6,2% samanb. við VCd 4,3%), hjartastopp (D-VCd 3,6% samanb. við VCd 1,6%) og gáttatif (D-VCd 2,1% samanb. við VCd 1,1%). Allir D-VCd sjúklingarnir sem fengu alvarlega eða banvæna hjartasjúkdóma voru með hjartavöðvakvilla tengdan léttkeðjumýlildi við upphaf. Taka ætti með í reikninginn hærra miðgildi meðferðartíma í D-VCd arminum (9,6 mánuðir) samanborið við VCd arminn (5,3 mánuðir) við samanburð tíðni hjartasjúkdóma milli meðferðarhópanna tveggja. Aðlöguð tíðni miðað við útsetningu (fjöldi sjúklinga með tilvik fyrir hverja 100 sjúklingamánuði í hættu) á heildar 3. eða 4. stigs hjartasjúkdómum (1,2 samanb. við 2,3), hjartabilun (0,5 samanb. við 0,6), hjartastoppi (0,1 samanb. við 0,0) og gáttatifi (0,2 samanb. við 0,1) var sambærileg í D-VCd arminum samanborið við VCd arminn, talið upp í sömu röð.

Með miðgildi eftirfylgni 11,4 mánuði voru heildardauðsföll (D-VCd 14% samanb. við VCd 15%) í rannsókn AMY3001 fyrst og fremst vegna hjartavöðvakvilla tengdum léttkeðjumýlildi í báðum meðferðarörmunum.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Í III. stigs rannsókninni MMY3007, sem bar saman D-VMP meðferð og VMP meðferð hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla átti ekki við, var greining á öryggi hjá undirhópi sjúklinga með ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) í samræmi við heildarþýðið (sjá kafla 5.1).

### *Aldraðir sjúklingar*

Af þeim 3 549 sjúklingum sem fengu daratumumab (n=832 undir húð; n=2 717 í bláæð) í ráðlögðum skammti voru 38% 65 til yngri en 75 ára og 16% voru 75 ára eða eldri. Enginn heildarmunur á verkun sást á milli aldurshópa. Alvarlegar aukaverkanir voru algengari hjá eldri sjúklingum en þeim yngri. Hjá sjúklingum sem höfðu fengið bakslag eða svöruðu ekki fyrri meðferð við mergæxli (n=1 976) voru algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem voru tíðari hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) lungnabólga og sýklasótt. Hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla átti ekki við (n=777) var algengasta alvarlega aukaverkunin sem var tíðari hjá öldruðum ( $\geq 75$  ára) lungnabólga. Meðal sjúklinga með nýgreint léttkeðjumýlildi (n=193), var lungnabólga algengasta alvarlega aukaverkunin sem kom oftast fyrir hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.



## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum.

### Meðferð

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun daratumumabs. Komi til ofskömmunar á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og grípa tafarlaust til viðeigandi meðferðar eftir einkennum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC24.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð inniheldur raðbrigða manna hýalúróníðasa (rHuPH20). rHuPH20 verkar staðbundið og tímabundið við niðurbrot hyaluronan (sem er náttúrulegt glycoaminoglycan sem finnst allstaðar í líkamanum) í utanfrumuefni í rými undir húð með því að kljúfa tengingu milli tveggja sykra (N-acetylglucosamins og glucuronsýru) sem felur í sér hyaluronan. Helmingunartími rHuPH20 í húð er innan við 30 mínútur. Gildi hyaluronan í vef undir húð verður aftur eðlilegt innan 24 til 48 klst. vegna hraðrar nýmyndunar hyaluronans.

### Verkunarháttur

Daratumumab er einstofna manna IgG1κ mótefni sem binst CD38 próteininu sem er tjáð á yfirborði frumna í ýmsum illkynja blóðsjúkdómum, m.a. klóni af plasmafrumum í mergæxli og léttkeðjumýlildi, sem og annarra frumgerða og vefja. CD38 prótein gegnir mörgum hlutverkum eins og viðtakamiðlaðri viðloðun, að gefa boð og ensímvirgni.

Sýnt hefur verið fram á að daratumumab hamlar á öflugan hátt *in vivo* vexti æxlisfrumna sem tjá CD38. Miðað við rannsóknir *in vitro* getur verið að daratumumab nýti margþætta hrifilstarfsemi (*effector functions*) sem veldur ónæmismiðluðum dauða æxlisfrumna. Þessar rannsóknir benda til þess að daratumumab geti örvað sundrun æxlisfrumu í gegnum komplement-háð frumuskemmandi áhrif, mótefnaháð frumu-miðluð frumuskemmandi áhrif og mótefnaháð frumuát í illkynjun sem tjáir CD38. Undirtegundum af mergbælifrumum (CD38+MDSC), T stýrifrumum (CD38+T<sub>regs</sub>) og B frumum (CD38+B<sub>regs</sub>) fækkar vegna sundrunar frumu fyrir tilstilli daratumumabs. Þekkt er að T-frumur (CD3+, CD4+ og CD8+) tjá einnig CD38, háð þroskastigi og stöðu virkjunar. Marktækar hækkanir á heildartalningu CD4+ og CD8+ T-frumna og hlutfalli eitifrumna komu fram við meðferð með daratumumabi í útlægu heilblóði og beinmerg. Að auki staðfesti T-frumu viðtaka DNA raðgreining að T-frumu einræktun var aukin við meðferð með daratumumabi sem bendir til ónæmistemprunaráhrifa sem geta haft áhrif á klíníska svörun.

Daratumumab örvaði stýrðan frumudauða *in vitro* eftir Fc miðlaða krosstengingu. Að auki tempraði daratumumab CD38 ensímvirgni, hamlaði cyclasa ensímvirgni og örvaði virkni hydrolasa. Mikilvægi þessara *in vitro* áhrifa við klínískar aðstæður og hvaða þýðingu þau hafa fyrir æxlisvöxt er ekki vel þekkt.

### Lyfhrif

#### Náttúrulegar drápsfrumur og T-frumufjöldi

Þekkt er að náttúrulegar drápsfrumur tjá há gildi af CD38 og eru næmar fyrir daratumumab-miðlaðri sundrun frumu. Minnkun á heildartalningu (*absolute counts*) og hlutfalli allra náttúrulegra drápsfrumna (CD16+CD56+) og virkjaðra (CD16+CD56<sup>dim</sup>) náttúrulegra drápsfrumna í útlægu heilblóði (*whole blood*) og beinmerg sást við meðferð með daratumumabi. Grunnildi náttúrulegra drápsfrumna sýndu þó ekki tengsl við klíníska svörun.

### Ónæmissvörun

Mínna en 1% sjúklinga með mergæxli og léttkeðjumýlildi, sem fengu meðferð með daratumumabi undir húð í einlyfjameðferð eða samsettri meðferð í klínískum rannsóknum, mynduðu mótefni gegn daratumumabi meðan á meðferðinni stóð.

Hjá sjúklingum með mergæxli og léttkeðjumýlildi var tíðni myndunar and-rHuPH20 mótefna vegna meðferðarinnar sem ekki voru hlutleysandi 7,3% (55/750) hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort einlyfjameðferð með DARZALEX gefið undir húð eða samsetta meðferð með DARZALEX gefið undir húð. And-rHuPH20 mótefnin virtust ekki hafa áhrif á útsetningu fyrir daratumumabi. Klínísk þýðing myndunar and-daratumumab eða and-rHuPH20 mótefna eftir meðferð með DARZALEX gefið undir húð er ekki þekkt.

### Klínísk reynsla með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð

#### *Einlyfjameðferð – endurkomið/þrálátt mergæxli*

Í MMY3012 sem var opin, slembuð III. stigs jafngildisrannsókn var gerður samanburður á verkun og öryggi meðferðar með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð (1 800 mg) og með daratumumabi (16 mg/kg) í bláæð hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli sem höfðu a.m.k. fengið þrjár fyrri meðferðir þ.m.t. með próteasómhemli og ónæmistemprandi lyfi eða meðferð með próteasómhemli og ónæmistemprandi lyfi hafði brugðist í tvígang. Meðferð var haldið áfram þar til óásættanlegar eiturverkanir komu fram eða sjúkdómur versnaði.

Alls var 522 sjúklingum slembiraðað: 263 fengu DARZALEX undir húð og 259 daratumumab í bláæð. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdóms var svipað hjá hópnum tveimur við upphaf rannsóknarinnar. Miðgildi aldurs var 67 ár (á bilinu: 33-92 ár), 55% voru karlar og 78% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi líkamsþyngdar var 73 kg (á bilinu: 29 – 138 kg). Sjúklingarnir höfðu að miðgildi fengið 4 meðferðir áður. Alls höfðu 51% sjúklinga fengið samgena stofnfrumuígæðslu, 100% hafði áður fengið bæði próteasómhemil og ónæmistemprandi meðferð og hjá flestum brást fyrri altæk meðferð þ.m.t. bæði með próteasómhemli og ónæmistemprandi meðferð (49%).

Í rannsókninni var samsettu aðalendpunktunum m.t.t. heildarsvörunarhlutfall (ORR) náð samkvæmt IMWG svörunarviðmiðum (tafla 7) og hámarks  $C_{trough}$  áður en skammtur var gefinn í lotu 3, dag 1, (sjá kafla 5.2).

**Tafla 7: Lykilniðurstöður úr rannsókn MMY3012**

	<b>Daratumumab undir húð (N=263)</b>	<b>Daratumumab í bláæð (N=259)</b>
<b>Aðalendapunktur</b>		
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41,1%)	96 (37,1%)
95% CI (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Hlutfallstala (ratio) svörunarhlutfalla (95% CI) <sup>b</sup>		1,11 (0,89; 1,37)
CR eða betra, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Hlutasvörun (PR)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
<b>Aukaendapunktur</b>		
Tíðni innrennslistengdra viðbragða, n (%) <sup>c</sup>	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Lifun án versunar, mánuðir		
Miðgildi (95% CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,99 (0,78; 1,26)

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla.

<sup>b</sup> p-gildi <0,0001 úr Farrington-Manning prófi fyrir jafngildiskenningu.

<sup>c</sup> Byggt á öryggi hjá þýði. P-gildi <0,0001 úr Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared prófi.

Niðurstöður varðandi öryggi og þol þ.m.t. hjá léttari sjúklingum var í samræmi við þekkt öryggi DARZALEX með gjöf undir húð og daratumumab með gjöf í bláæð.

Niðurstöður úr breyttum-CTSQ spurningalista, niðurstöður samkvæmt mati sjúklings sem leggur mat á velþóknun í sambandi við meðferðina, sýndu að sjúklingar sem fengu DARZALEX undir húð voru ánægðari með meðferðina en þeir sem fengu daratumumab í bláæð. Hins vegar bjóða opnar rannsóknir upp á bjögun.

#### *Samsettar meðferðir við mergæxli*

MMY2040 var opin rannsókn þar sem mat var lagt á verkun og öryggi DARZALEX 1 800 mg með gjöf undir húð:

- ásamt bortezomibi, melphalani og prednisoni (D-VMP) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þar sem ígræðsla hentaði ekki. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð í skammtinum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs tvisvar í viku, viku 1, 2, 4 og 5 fyrstu 6-vikna lotunarnar (lota 1; 8 skammtar), fylgt eftir með gjöf einu sinni í viku, viku 1, 2, 4 og 5 í átta 6-vikna lotum til viðbótar (lotur 2-9; 4 skammtar í lotu). Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> og prednison 60 mg/m<sup>2</sup> var gefið til inntöku dag 1 til 4 í níu 6-vikna lotunum (lotur 1-9). Gjöf DARZALEX undir húð var haldið áfram þar til sjúkdómur vernsaði eða eiturvefkanir urðu ósættanlegar.
- ásamt lenalidomidi og dexametasoni (D-Rd) hjá sjúklingum með endurkomið eða þrálátt mergæxli. Lenalidomid (25 mg einu sinni á dag til inntöku, dag 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] lotum) var gefið ásamt litlum skammti af dexametasoni 40 mg/viku (eða skammtur minnkaður um 20 mg/viku hjá sjúklingum >75 ára eða með líkamsþyngdarstuðul <18,5). Gjöf DARZALEX undir húð var haldið áfram þar til sjúkdómur vernsaði eða eiturvefkanir urðu ósættanlegar.
- með bortezomibi, lenalidomidi og dexametasoni (D-VRd) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli og þegar ígræðsla hentaði. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð í skammtinum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs tvisvar í viku, viku 1 og 2. Lenalidomid var gefið til inntöku 25 mg einu sinni á dag, dag 1-14; lágskammta dexametason 40 mg/viku var gefið í 3-vikna lotum. Heildarmeðferðarlengd var 4 lotur.

Alls voru 199 sjúklingar (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) skráðir í rannsóknina.

Verkunarniðurstöður voru ákvarðaðar með tölvureikniriti samkvæmt IMWG viðmiði. Aðalendapunktur rannsóknarinnar heildarsvörunarhlutfalli var náð fyrir D-VMP og D-Rd og aðalendapunktur VGPR eða betra var náð fyrir D-VRd (sjá töflu 8).

**Tafla 8: Verkunarniðurstöður úr rannsókn MMY2040**

	<b>D-VMP (n=67)</b>	<b>D-Rd (n=65)</b>	<b>D-VRd (n=67)</b>
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
90% CI(%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Ströng alger svörun (sCR)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Alger svörun (CR)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Hlutasvörun (PR)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
Mjög góð hlutasvörun eða betra (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
90% CI(%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = Daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; D-Rd = Daratumumab-lenalidomid-dexametason; D-VRd = Daratumumab-bortezomib-lenalidomid-dexametason; Daratumumab = DARZALEX til notkunar undir húð; CI=öryggisbil.

<sup>a</sup> Samkvæmt þátttakendum sem fengu meðferð

#### *Samsett meðferð með pomalidomidi og dexametasoni (Pd):*

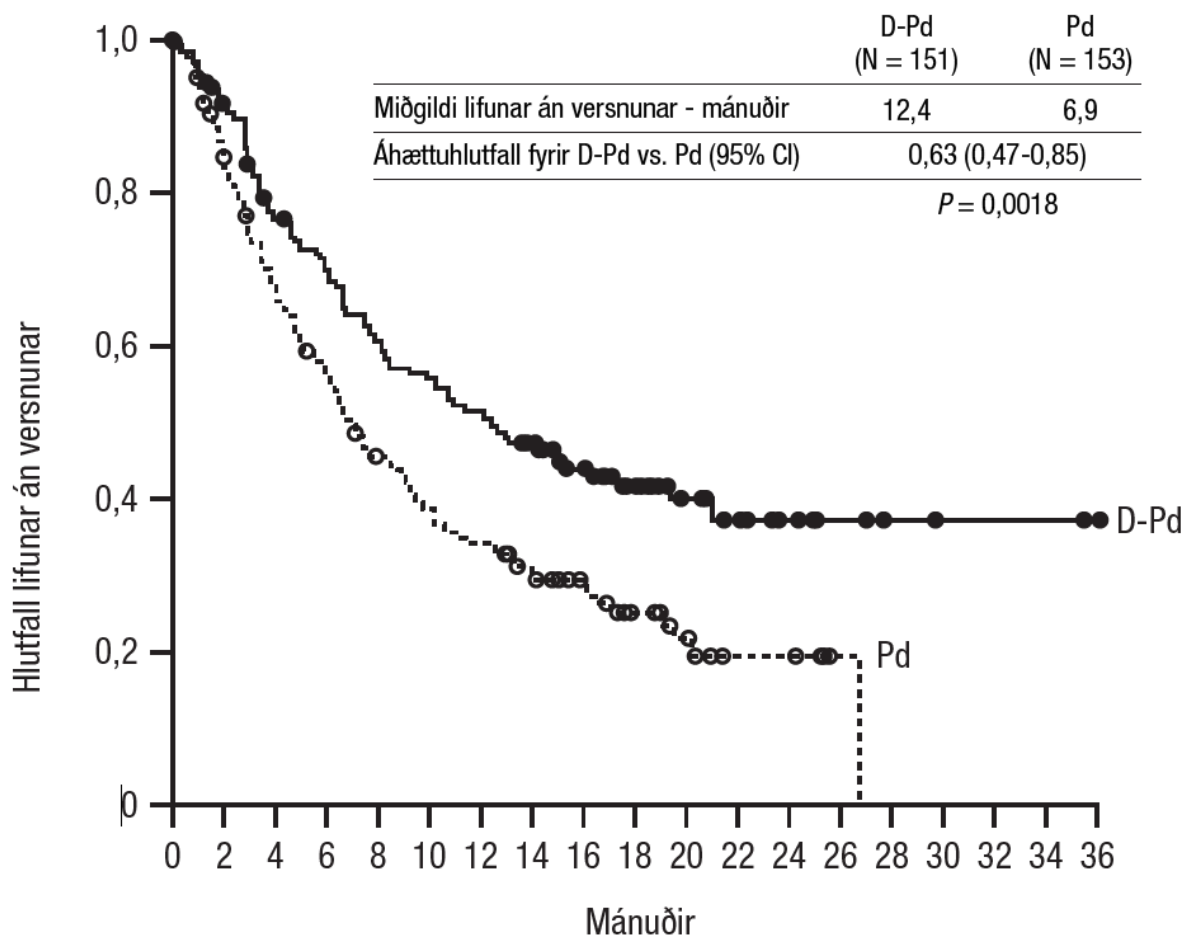
Rannsókn MMY3013 var opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði þar sem borin var saman meðferð með DARZALEX sem gefið er undir húð (1 800 mg) í samsettri meðferð með pomalidomidi og lágskammta dexametasoni (D-Pd) og meðferð með pomalidomidi og lágskammta dexametasoni (Pd) hjá sjúklingum með mergæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti eina fyrri meðferð með lenalidomidi og próteasómhemli (PI). Pomalidomid (4 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] lotum) var gefið ásamt lágskammta dexametasoni, til

inntöku eða í bláæð, 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára). Þá daga sem DARZALEX var gefið undir húð voru 20 mg af dexametason skammtinum gefin sem forlyf og það sem eftir var gefið daginn eftir lyfjagjöf. Sjúklingum sem voru á skertum skammti af dexametasoni var gefinn allur 20 mg skammturinn sem forlyf fyrir DARZALEX gjöf undir húð. Skammtaaðlaganir fyrir pomalidomid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda. Meðferð var haldið áfram í báðum örmunum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 304 sjúklingum var slembiraðað: 151 í D-Pd arminn og 153 í Pd arminn. Sjúklingar með staðfestar vísbendingar um sjúkdómsversnun á síðustu meðferðaráætlun eða eftir að henni lauk voru teknir inn í rannsóknina. Sjúklingar sem höfðu fengið  $\geq 3$ . stigs útbrot á fyrri meðferð voru útilokaðir frá þátttöku á grundvelli samantektar á eiginleikum (SPC) pomalidomids. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópunum tveimur. Miðgildi aldurs var 67 ár (bil: 35 til 90 ár), 18% voru  $\geq 75$  ára, 53% voru karlar og 89% af hvítum kynstofni. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 2 fyrri meðferðir. Allir sjúklingarnir höfðu fengið meðferð áður með próteasómhemli og lenalidomidi og 56% sjúklinganna höfðu áður fengið stofnfrumuúgræðslu. Níutíu og sex prósent (96%) sjúklinga höfðu fengið meðferð áður með bortezomibi. Meirihluti sjúklinga svaraði ekki lenalidomidi (80%), próteasómhemli (48%) eða hvorki ónæmistemprandi lyfi né próteasómhemli (42%). Ellefu prósent sjúklinganna höfðu fengið 1 fyrri meðferð; allir svöruðu ekki lenalidomidi og 32,4% svöruðu hvorki lenalidomidi né próteasómhemli. Verkun var metin með lifun án versunar sjúkdóms (*progression free survival*, PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG (*International Myeloma Working Group*).

Eftir 16,9 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3013 tölfræðilega marktækan ávinning í D-Pd arminum samanborið við Pd arminn; miðgildi PFS var 12,4 mánuðir í D-Pd arminum og 6,9 mánuðir í Pd arminum (áhættuhlutfall [95% CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-gildi = 0,0018), sem sýnir 37% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með D-Pd samanborið við Pd. Miðgildi heildarlifunar náðist fyrir hvorugan meðferðarhópinn.

Mynd 1 Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms í rannsókn MMY3013



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3013 eru sýndar í töflu 9 hér fyrir neðan.

Tafla 9: Verkunarniðurstöður úr rannsókn MMY3013<sup>a</sup>

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
<b>Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)<sup>a</sup></b>	104 (68,9%)	71 (46,4%)
P-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Alger svörun (CR)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Hlutasvörun (PR)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
<b>MRD neikvætt gildi<sup>c</sup> n(%)</b>	13 (8,7%)	3 (2,0%)
95% CI (%)	(4,7%, 14,3%)	(0,4%, 5,6%)
P-gildi <sup>d</sup>	0,0102	

D-Pd=daratumumab-pomalidomid-dexametason; Pd=pomalidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla (*intent-to-treat population*)

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi aðlagð fyrir lagskiptingarþáttum

<sup>c</sup> MRD neikvætt gildi er byggt á þýði sem á að meðhöndla og  $10^{-5}$  þröskuldi

<sup>d</sup> p-gildi úr Fisher nákvæmniþrófi.

Hjá svarendum var miðgildi tíma að svörun 1 mánuður (bil: 0,9 til 9,1 mánuður) hjá D-Pd hópnum og 1,9 mánuðir (bil: 0,9 til 17,3 mánuðir) hjá Pd hópnum. Miðgildi lengdar svörunar hafði ekki verið náð hjá D-Pd hópnum (bil: 1 til 34,9+ mánuðir) og var 15,9 mánuðir (bil: 1+ til 24,8 mánuðir) hjá Pd hópnum.

*Samsett meðferð með bortezomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi (AL amyloidosis)*

Rannsókn AMY3001 var opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði þar sem borin var saman meðferð með DARZALEX sem gefið er undir húð (1 800 mg) í samsettri meðferð með bortezomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni (D-VCd) og meðferð með bortezomibi, cyclophosphamidi og dexametasoni (VCd) eingöngu hjá sjúklingum með nýgreint útbreitt léttkeðjumýlildi. Slembiröðun var lagskipt eftir léttkeðjumýlildis hjartastigunarkerfi (*AL amyloidosis Cardiac Staging System*), löndum sem að jafnaði bjóða sjúklingum með léttkeðjumýlildi samgena stofnfrumuígræðslu, og nýrnastarfsemi.

Allir sjúklingarnir sem voru teknir inn í rannsókn AMY3001 höfðu nýlega greinst með léttkeðjumýlildi og voru með að minnsta kosti eitt líffæri sem sjúkdómurinn hafði haft áhrif á, mælanlegan blóðsjúkdóm, hjartastarfsemi á stigi I-IIIa (byggt á *European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage*) og NYHA flokk I-IIIa. Sjúklingar með NYHA flokk IIIB og IV voru útilokaðir frá þátttöku.

Bortezomib (undir húð; 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs), cyclophosphamid (til inntöku eða í bláæð; 300 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs; hámarksskammtur 500 mg) og dexametason (til inntöku eða í bláæð; 40 mg eða minni skammtur sem var 20 mg fyrir sjúklinga >70 ára eða með líkamsþyngdarstuðul [BMI] <18,5 eða sem eru með ofdreyri, sykursýki sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á eða sem hafa ekki þolað fyrri sterameðferð) var gefið vikulega á degi 1, 8, 15 og 22 í endurteknum 28-daga [4-vikna] lotum. Þá daga sem DARZALEX var gefið voru 20 mg af dexametason skammtinum gefin sem forlyf fyrir inndælingu og það sem eftir var gefið daginn eftir DARZALEX lyfjagjöf. Bortezomib, cyclophosphamid og dexametason var gefið í sex 28-daga [4-vikna] lotum í báðum meðferðar-örmunum en DARZALEX meðferð var haldið áfram þangað til sjúkdómur versnaði, önnur meðferð var hafin eða að hámarki 24 lotur (~2 ár) frá fyrsta skammti rannsóknarlyfs. Skammtaáðlaganir fyrir bortezomib, cyclophosphamid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda.

Samtals 388 sjúklingum var slembiraðað: 195 í D-VCd arminn og 193 í VCd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Meirihluti (79%) sjúklinga var með léttkeðju sjúkdóm án lambda keðja. Miðgildi aldurs var 64 ár (bil: 34 til 87); 47% voru ≥65 ára; 58% voru karlar; 76% af hvítum kynstofni, 17% asískir og 3% afrískættaðir amerikanar; 23% voru með léttkeðjumýlildi með klíniska hjartastarfsemi á stigi I, 40% á stigi II, 35% á stigi IIIa og 2% á stigi IIIB. Hjá öllum sjúklingunum hafði sjúkdómurinn haft áhrif á eitt eða fleiri líffæri og miðgildi líffæra sem sjúkdómurinn hafði lagst á var 2 (bil: 1-6) og hjá 66% sjúklinganna var um að ræða 2 eða fleiri líffæri. Mikilvæg líffæri sem sjúkdómurinn hafði lagst á voru: 71% hjarta, 59% nýru og 8% lifur. Sjúklingar með útlægan skyntaugakvilla af gráðu 2 eða útlægan sársaukafullan taugakvilla af gráðu 1 voru útilokaðir frá þátttöku. Aðalendapunktur verkunar var hlutfall algerrar svörunar samkvæmt blóðmynd (HemCR) samkvæmt mati sjálfstæðrar matsnefndar (*Independent Review Committee*) á grundvelli alþjóðlegra viðmiða sem samstaða er um (*International Concensus Criteria*). Rannsókn AMY3001 sýndi ávinning með tilliti til HemCR í D-VCd arminum samanborið við VCd arminn. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 10.

**Tafla 10: Verkunarniðurstöður úr rannsókn AMY3001<sup>a</sup>**

	<b>D-VCd (n=195)</b>	<b>VCd (n=193)</b>	<b>P-gildi</b>
Alger svörun samkvæmt blóðmynd (HemCR), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 <sup>b</sup>
Mjög góð hlutasvörun (VGPR), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Hlutasvörun (PR), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
Mjög góð hlutssvörun samkvæmt blóðmynd eða betri (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 <sup>b</sup>
Lifun án versunar ástands mikilvægra líffæra (MOD-PFS), áhættuhlutfall með 95% CI <sup>c</sup>	0,58 (0,36; 0,93)		0,0211 <sup>d</sup>

D-VCd=daratumumab-bortezomib-cyclophosphamid-dexametason; VCd=bortezomib-cyclophosphamid-dexametason

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> MOD-PFS skilgreint sem versnun sjúkdóms með tilliti til blóðmyndar, versnun ástands mikilvægra líffæra (hjarta eða nýru) eða dauðsfall

<sup>d</sup> P-nafgildi er úr log-rank prófi byggt á IPCW-aðferð (*inverse probability censoring weighted*)

Hjá svarendum var miðgildi tíma að HemCR 60 dagar (bil: 8 til 299 dagar) hjá D-VCd hópnum og 85 dagar (bil: 14 til 340 dagar) í VCd hópnum. Miðgildi tíma að VGPR eða betri var 17 dagar (bil: 5 til 336 dagar) hjá D-VCd hópnum og 25 dagar (bil: 8 til 171 dagar) hjá VCd hópnum. Miðgildi lengdar HemCR hafði ekki náðst í hvorugum armanna.

Miðgildi eftirfylgni í rannsókninni er 11,4 mánuðir. Miðgildi lifunar án versunar ástands mikilvægra líffæra (MOD-PFS) náðist ekki hjá sjúklingum í hvorugum armanna.

Upplýsingar um heildarlifun (OS) voru ekki tilbúnar. Alls komu fram 56 dauðsföll [n=27 (13,8%) í D-VCd hópnum samanborið við n=29 (15%) í VCd hópnum].

#### Klínísk reynsla með daratumumab innrennslisþykkn, lausn (til notkunar í bláæð)

##### *Nýgreint mergæxli*

Samsett meðferð með lenalidomidi og dexametasoni hjá sjúklingum þegar samgena stofnfrumu-ígræðsla á ekki við:

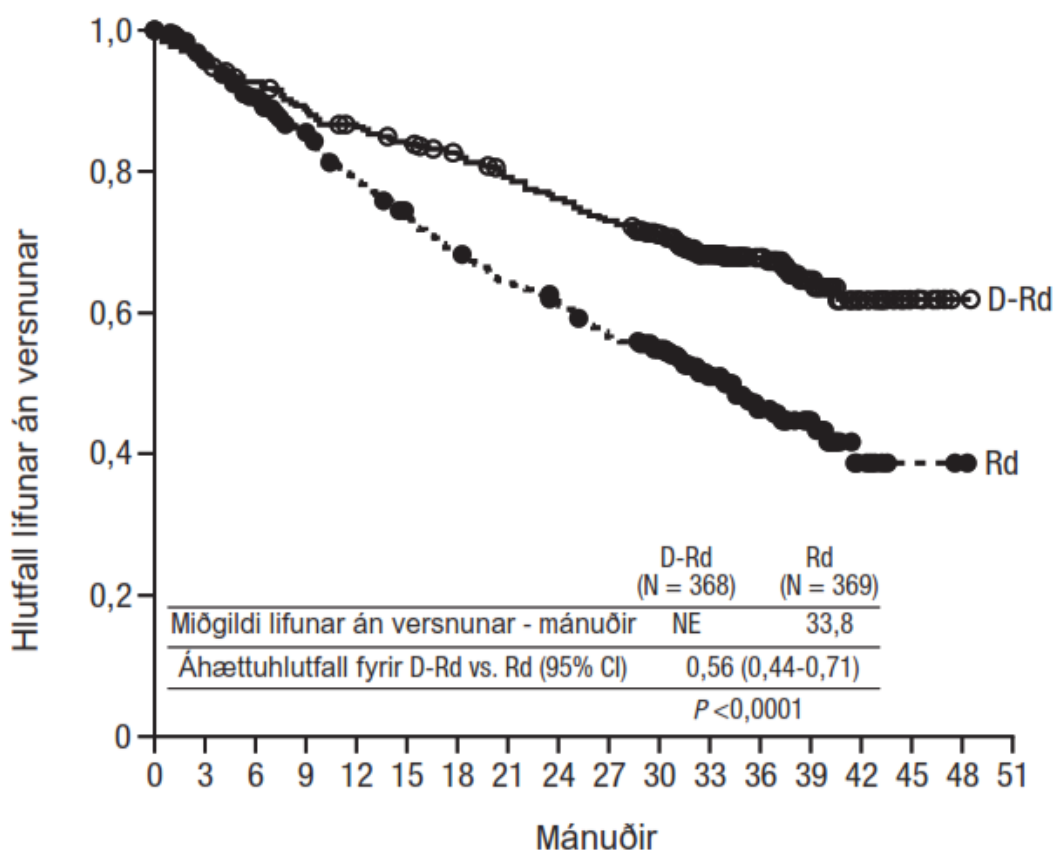
Rannsókn MMY3008, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði bar saman meðferð með daratumumabi 16 mg/kg í bláæð í samsettri meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (DRd) og meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (Rd) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli. Lenalidomid (25 mg til inntöku einu sinni á dag á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] meðferðarlotum) var gefið með lágskammta dexametasoni, til inntöku eða í bláæð, 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára eða með líkamsþyngdarstuðul [BMI] <18,5). Þá daga sem daratumumab var gefið með innrennslis í bláæð var dexametason skammturinn gefinn sem forlyf fyrir innrennslis. Skammtaáðlaganir fyrir lenalidomid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 737 sjúklingum var slembiraðað: 368 í DRd arminn og 369 í Rd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 73 ár (bil: 45-90) og 44% sjúklinganna var ≥75 ára. Meirihlutinn var af hvítum kynstofni (92%), karlar (52%), 34% voru með ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) færnis skor sem var 0, 49,5% voru með ECOG færnis skor 1 og 17% voru með ECOG færnis skor ≥2. Hjá 27% var sjúkdómurinn á ISS (*International Staging System*) stigi I, hjá 43% á ISS stigi II og hjá 29% á ISS stigi III. Verkun var metin með lifun án versunar sjúkdóms (*progression free survival*, PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG (*International Myeloma Working Group*).

Rannsókn MMY3008 sýndi fram á að lifun án versunar sjúkdóms (PFS) í DRd arminum var betri borin saman við Rd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DRd arminum og var 31,9 mánuðir í Rd arminum (áhættuhlutfall=0,56, 95% CI: 0,43; 0,73, p<0,0001), sem sýnir 44% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með DRd. Niðurstöður endurskoðaðrar greiningar á PFS um það bil 9 mánuðum eftir upphaflega klíniska viðmiðunardagsetningu (*clinical*

cutoff) sýndi áfram ávinning í PFS hjá sjúklingum í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS náðist ekki hjá DRd arminum og var 33,8 mánuðir hjá Rd arminum (áhættuhlutfall=0,56, 95% CI: 0,44; 0,71, p<0,0001).

**Mynd 2: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar sjúkdóms í rannsókn MMY3008**



Fjöldi í hættu

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3008 eru sýndar í töflu 11 hér fyrir neðan.

**Tafla 11: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3008<sup>a</sup>**

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Alger svörun (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Mjög góð hlutavörun (VGPR)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Hlutasvörun (PR)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
CR eða betra (sCR + CR)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
VGPR eða betra (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
MRD neikvætt gildi <sup>a,c</sup> n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
95% CI (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>d</sup>	4,04 (2,55; 6,39)	
p-gildi <sup>c</sup>	<0,0001	



DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla (*intent-to-treat population*)

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli fyrir ólagskiptar töflur er notað. Líkindahlutfall  $>1$  sýnir ávinning fyrir DRd.

<sup>e</sup> p-gildi úr Fisher nákvæmnisprófi.

Hjá svarendum var miðgildi tíma að svörun 1,05 mánuðir (bil: 0,2 til 12,1 mánuðir) hjá DRd hópnum og 1,05 mánuðir (bil: 0,3 til 15,3 mánuðir) hjá Rd hópnum. Miðgildi lengdar svörunar hafði ekki verið náð hjá DRd hópnum og var 34,7 mánuðir (95% CI: 30,8; ekki hægt að meta) hjá Rd hópnum.

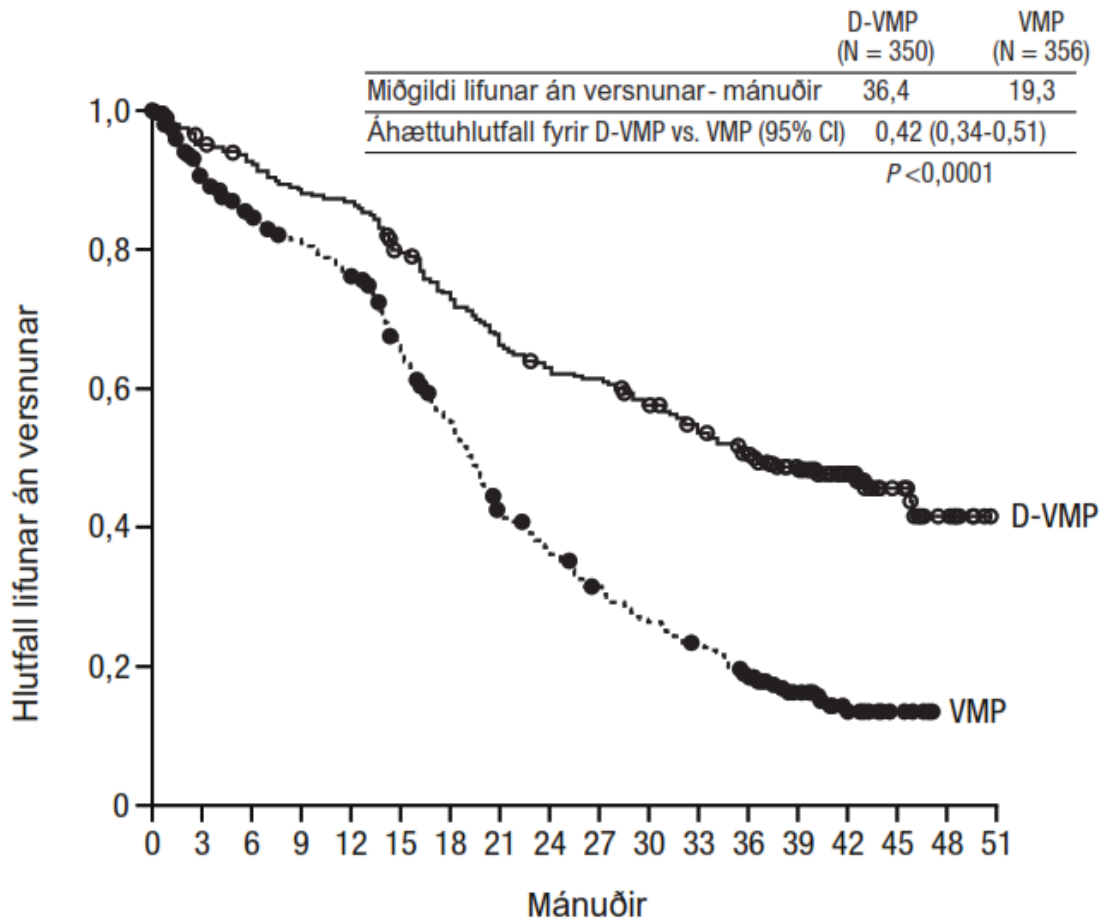
Samsett meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni (VMP) hjá sjúklingum þegar samgena stofnfrumuígræðsla á ekki við:

Rannsókn MMY3007, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði bar saman meðferð með daratumumabi 16 mg/kg í bláæð í samsettri meðferð með bortezomibi, melphalani og prednisoni (D-VMP) og meðferð með VMP hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð í skammtinum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsvirborðs tvisvar sinnum í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í fyrstu 6-vikna meðferðarlotunni (lota 1; 8 skammtar) og síðan gjöf einu sinni í viku í vikum 1, 2, 4 og 5 í átta 6-vikna meðferðarlotur til viðbótar (lotur 2-9; 4 skammtar í hverri lotu). Melphalan í skammtinum 9 mg/m<sup>2</sup> og prednison í skammtinum 60 mg/m<sup>2</sup> var gefið til inntöku á degi 1 til 4 í þessa níu 6-vikna meðferðarlotur (lotur 1-9). Meðferð með daratumumabi í bláæð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 706 sjúklingum var slembiraðað: 350 í D-VMP arminn og 356 í VMP arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 71 ár (bil: 40-93) og 30% sjúklinganna var  $\geq 75$  ára. Meirihlutinn var af hvítum kynstofni (85%), konur (54%), 25% voru með ECOG færnis skor sem var 0, 50% voru með ECOG færnis skor 1 og 25% voru með ECOG færnis skor 2. Sjúklingar voru með IgG/IgA/léttkeðju mergæxli í 64%/22%/10% tilfella, 19% voru með sjúkdóm á ISS stigi I, 42% á ISS stigi II, 38% á ISS stigi III og 84% voru með venjulega frumuerfðafræðilega áhættu. Verkun var metin með lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt viðmiðum IMWG og heildarlifun (*overall survival*, OS).

Eftir 16,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3007 ávinning í D-VMP hópnum samanborið við VMP hópinn; miðgildi PFS fyrir D-VMP hópinn hafði ekki náðst og var 18,1 mánuður í VMP hópnum (áhættuhlutfall=0,5; 95% CI: 0,38; 0,65;  $p<0,0001$ ). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 40 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í D-VMP hópnum samanborið við VMP hópinn. Miðgildi PFS var 36,4 mánuðir í D-VMP hópnum og 19,3 mánuðir í VMP hópnum (HR=0,42; 95% CI: 0,34; 0,51;  $p<0,0001$ ) sem sýnir 58% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með D-VMP.

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar í rannsókn MMY3007

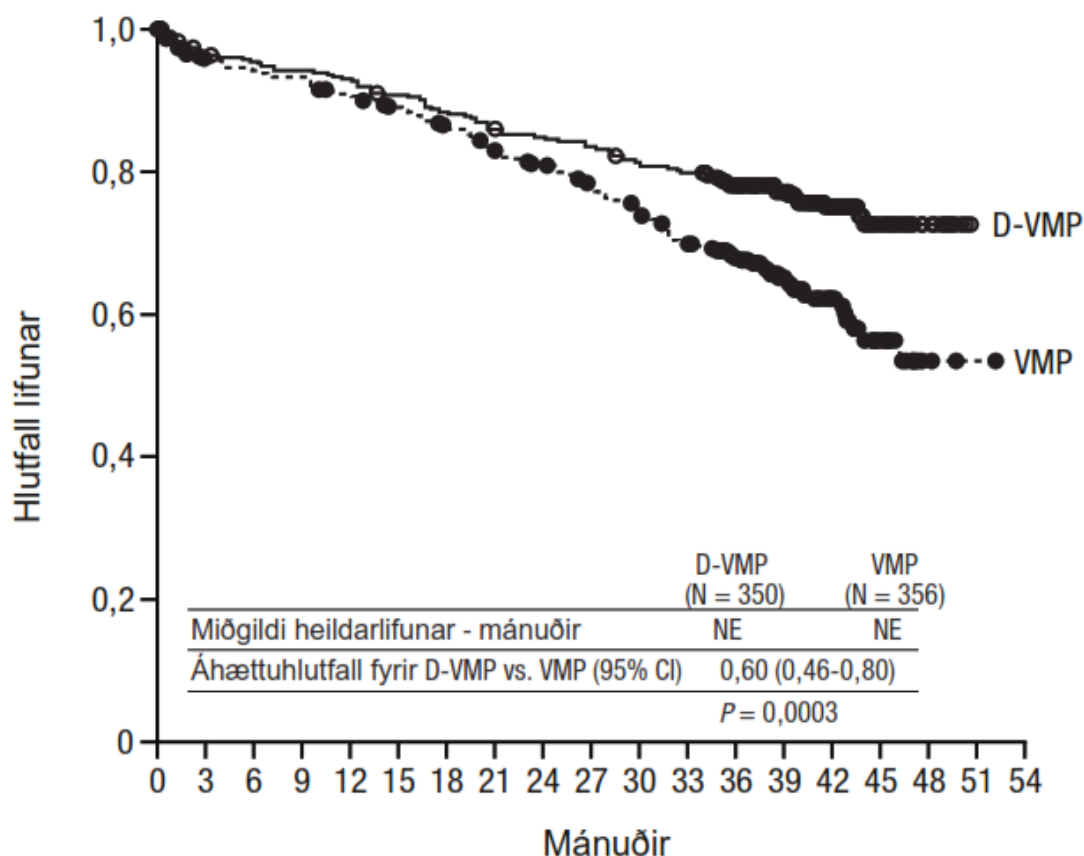


Fjöldi í hættu

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

Eftir 40 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi D-VMP yfirburði miðað við VMP hópinn m.t.t. heildarlifunar (OS) (HR=0,60; 95% CI: 0,46; 0,80; *p*=0,0003) sem sýnir 40% minni hættu á dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu meðferð í D-VMP hópnum. Miðgildi OS var ekki náð hjá hópunum tveimur.

Mynd 4: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun í rannsókn MMY3007



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3007 eru sýndar í töflu 12 hér fyrir neðan.

Tafla 12: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3007<sup>a</sup>

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-gildi <sup>b</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Alger svörun (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Hlutasvörun (Partial response (PR)) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>d</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
p-gildi <sup>e</sup>	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melphalan-prednison; VMP=bortezomib-melphalan-prednison; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla (*intent-to-treat population*)

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>d</sup> Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur er notað. Líkindahlutfall >1 sýnir ávinning fyrir D-VMP.

<sup>e</sup> p-gildi úr Fisher nákvæmnisprófi.

Hjá svarendum var miðgildi tíma að svörun 0,79 mánuðir (bil: 0,4 til 15,5 mánuðir) hjá D-VMP hópnnum og 0,82 mánuðir (bil: 0,7 til 12,6 mánuðir) hjá VMP hópnnum. Miðgildi lengdar svörunar

hafði ekki verið náð hjá D-VMP hópnum og var 21,3 mánuðir (bil: 18,4; ekki hægt að meta) hjá VMP hópnum.

Greining á undirhópi var gerð hjá sjúklingum sem voru a.m.k. 70 ára eða sem voru á aldrinum 65-69 ára með ECOG færnis skor 2 eða sem voru yngri en 65 ára með fjölkvilla sem skipta máli eða ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Niðurstöður verkunar hjá þessum undirhópi voru í samræmi við heildarþýðið. Hjá þessum undirhópi náðist miðgildi lifunar án versnunar (PFS) ekki hjá D-VMP hópnum og var 17,9 mánuðir hjá VMP hópnum (áhættuhlutfall=0,56; 95% CI: 0,42; 0,75); p<0,0001). Heildarsvörunarhlutfallið var 90% hjá D-VMP hópnum og 74% hjá VMP hópnum (VGPR hlutfall: 29% hjá D-VMP hópnum og 26% hjá VMP hópnum; CR: 22% hjá D-VMP hópnum og 18% hjá VMP hópnum; sCR hlutfall: 20% hjá D-VMP hópnum og 7% hjá VMP hópnum). Niðurstöður öryggis hjá þessum undirhópi var í samræmi við heildarþýðið. Auk þess var greining á öryggi hjá þessum undirhópi með ECOG færnis skor 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) einnig í samræmi við heildarþýðið.

Samsett meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (VTd) þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við:

Rannsókn MMY3006 er opin slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, í tveimur hlutum. Í hluta 1 var innleiðslu- og upprætíngarmeðferð með daratumumabi 16 mg/kg í bláæð ásamt bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (D-VTd) borin saman við meðferð með bortezomibi, talidomidi og dexametasoni (VTd) hjá sjúklingum með nýgreint mergæxli þegar samgena stofnfrumuígræðsla á við. Upprætíngarfasi meðferðarinnar hófst að lágmarki 30 dögum eftir samgena stofnfrumuígræðslu þegar sjúklingurinn hafði náð sér nægilega og frumuígræðslu var lokið. Í hluta 2 var þátttakendum, sem voru með a.m.k. hlutasvörun (PR) á degi 100 eftir ígræðslu, slembiraðað á ný í hlutfalli 1:1 í þá sem fengu áfram daratumumab eða þá sem eingöngu var fylgst með. Aðeins niðurstöðum úr hluta 1 er lýst hér á eftir.

Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð eða inndælingu í bláæð í skömmtunum 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborðs tvisvar í viku í tvær vikur (dagar 1, 4, 8 og 11) af endurteknum 28 daga (4-vikna) innleiðslumeðferðarlotum (lotur 1-4) og tveimur upprætíngarlotum (lotur 5 og 6) í kjölfar samgena stofnfrumuígræðslu eftir lotu 4. Talidomid var gefið til inntöku í 100 mg skammti daglega meðan á bortezomib lotunum sex stóð. Dexametason (til inntöku eða í bláæð) var gefið í 40 mg skömmtum á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 og 23 í lotum 1 og 2, og í 40 mg skömmtum á dögum 1-2 og 20 mg skömmtum á síðari skammtadögum (dagar 8, 9, 15, 16) í lotum 3-4. Dexametason 20 mg var gefið á dögum 1, 2, 8, 9, 15, 16 í lotum 5 og 6. Þá daga sem daratumumab var gefið með innrennsli í bláæð var dexametason skammturinn gefinn í bláæð sem lyfjaforgjóf fyrir innrennsli. Skammtaáðlaganir fyrir bortezomib, talidomid og dexametason voru gerðar í samræmi við ávísunarleiðbeiningar frá framleiðanda.

Samtals 1 085 sjúklingum var slembiraðað: 543 í D-VTd hópinn og 542 í VTd hópinn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá meðferðarhópnum tveimur. Miðgildi aldurs var 58 ár (bil: 22 til 65). Allir sjúklingarnir voru ≤65 ára: 43% voru á aldrinum ≥60-65 ára, 41% voru á aldrinum ≥50-60 ára og 16% voru yngri en 50 ára. Meirihlutinn voru karlar (59%), 48% voru með ECOG færnis skor 0, 42% með ECOG færnis skor 1 og 10% með ECOG færnis skor 2. Fjórutíu prósent voru með sjúkdóm á ISS stigi I, 45% á ISS stigi II og 15% á ISS stigi III.

Verkun var metin með tíðni strangrar algjörar svörunar (sCR) á degi 100 eftir ígræðslu og lifun án versnunar sjúkdóms (PFS).

**Tafla 13: Niðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3006<sup>a</sup>**

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	P-gildi <sup>b</sup>
Mat á svörun á degi 100 eftir ígræðslu			
Ströng alger svörun (sCR)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
CR eða betra (sCR+CR)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	<0,0001
Mjög góð hlutasvörun eða betra (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	

MRD neikvætt gildi <sup>c,d</sup> n(%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	<0,0001
95% CI (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>e</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD neikvætt gildi ásamt CR eða betra <sup>c</sup> n(%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	<0,0001
95% CI (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>e</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomid-dexametason; VTd=bortezomib-talidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil

<sup>a</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla

<sup>b</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>c</sup> Byggt á þröskuldi af 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Áhæð svörun samkvæmt IMWG

<sup>e</sup> Mantel-Haenszel mat á almennu líkindahlutfalli fyrir lagskiptar töflur er notað.

Niðurstöður á greiningu lifunar án versnunar sjúkdóms með því að sleppa sjúklingum sem var slembiraðað í áframhaldandi daratumumab í seinni slembiröðuninni, sýndu áhættuhlutfall=0,50; 95% CI: 0,34; 0,75; p=0,0005, daginn sem seinni slembiröðunin var gerð.

#### Endurkomið/þrálátt mergæxli

Einlyfjameðferð:

Í tveimur opnum rannsóknum var sýnt fram á verkun og öryggi einlyfjameðferðar með daratumumabi í bláæð við meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð, sem fengið höfðu áður meðferð sem fól í sér próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf og höfðu sýnt versnun sjúkdóms í síðustu meðferð.

Í rannsókn MMY2002 fengu 106 sjúklingar með endurkomið og þrálátt mergæxli daratumumab 16 mg/kg í bláæð þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 63,5 ár (bil: 31 til 84 ára), 11% sjúklinga voru ≥75 ára, 49% voru karlar og 79% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar höfðu áður fengið að miðgildi 5 fyrri tegundir meðferða. Áttatíu prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuágræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (99%), lenalidomid (99%), pomalidomid (63%) og carfilzomib (50%). Við upphaf höfðu 97% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 95% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 77% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 63% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 48% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi.

Virkniniðurstöður í fyrirfram skipulagðri bráðabirgðagreiningu sem byggði á mati sjálfstæðrar matsnefndar (*Independent Review Committee, IRC*) eru sýndar í töflu 14 hér á eftir.

**Tafla 14: Virkniniðurstöður fyrir rannsókn MMY2002 metnar af IRC**

Endapunktur virkni	Daratumumab í bláæð 16 mg/kg N=106
Heildarsvörunarhlutfall <sup>1</sup> (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95% CI (%)	(20,8; 38,9)
Ströng alger svörun (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Alger svörun (CR) [n]	0
Mjög góð hlutasvörun (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Hlutasvörun (PR) [n (%)]	18 (17,0)
Hlutfall klínísks ávinnings ( <i>Clinical Benefit Rate</i> ) (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	7,4 (5,5; NE)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (bil)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Aðalendapunktur virkni (International Myeloma Working Group criteria)

CI=öryggisbil; NE=Ekki hægt að meta (*not estimable*); MR=lágmarkssvörun (*minimal response*)

Heildarsvörunarhlutfall (ORR) í MMY2002 var svipað óháð tegund fyrri meðferðar gegn mergæxli.

Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 14,7 mánuði, var miðgildi heildarlifunar 17,5 mánuðir (95% CI: 13,7; ekki hægt að meta).

Í rannsókn GEN501, fengu 42 sjúklingar með endurkomið mergæxli sem svaraði ekki meðferð með 16 mg/kg daratumumabi í bláæð þar til sjúkdómur versnaði. Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ár (bil: 44 til 76 ára), 64% voru karlar og 76% voru af hvítum kynþætti. Sjúklingar í þessari rannsókn höfðu áður fengið að miðgildi 4 fyrri tegundir meðferða. Sjötíu og fjögur prósent sjúklinga hafði áður fengið samgena stofnfrumuígræðslu. Fyrri meðferðir voru m.a. bortezomib (100%), lenalidomid (95%), pomalidomid (36%) og carfilzomib (19%). Við upphaf höfðu 76% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar, 64% svöruðu hvorki próteasómhemli né ónæmistemprandi lyfi, 60% svöruðu ekki alkýlerandi lyfi, 36% svöruðu ekki meðferð með pomalidomidi og 17% sjúklinga svöruðu ekki meðferð með carfilzomibi.

Fyrirfram skipulögð bráðabirgðagreining sýndi að meðferð með daratumumabi 16 mg/kg leiddi til 36% heildarsvörunarhlutfalls með 5% algera svörun og 5% mjög góð hlutasvörun. Miðgildistími að svörun var 1 (bil: 0,5 til 3,2) mánuðir. Miðgildi tímalengdar svörunar náðist ekki (95% CI: 5,6 mánuðir; ekki hægt að meta).

Við endurskoðun á lifun með miðgildi tímalengdar eftirfylgni 15,2 mánuði, var miðgildi heildarlifunar ekki náð (95% CI: 19,9; ekki hægt að meta), með 74% þátttakenda ennþá lifandi.

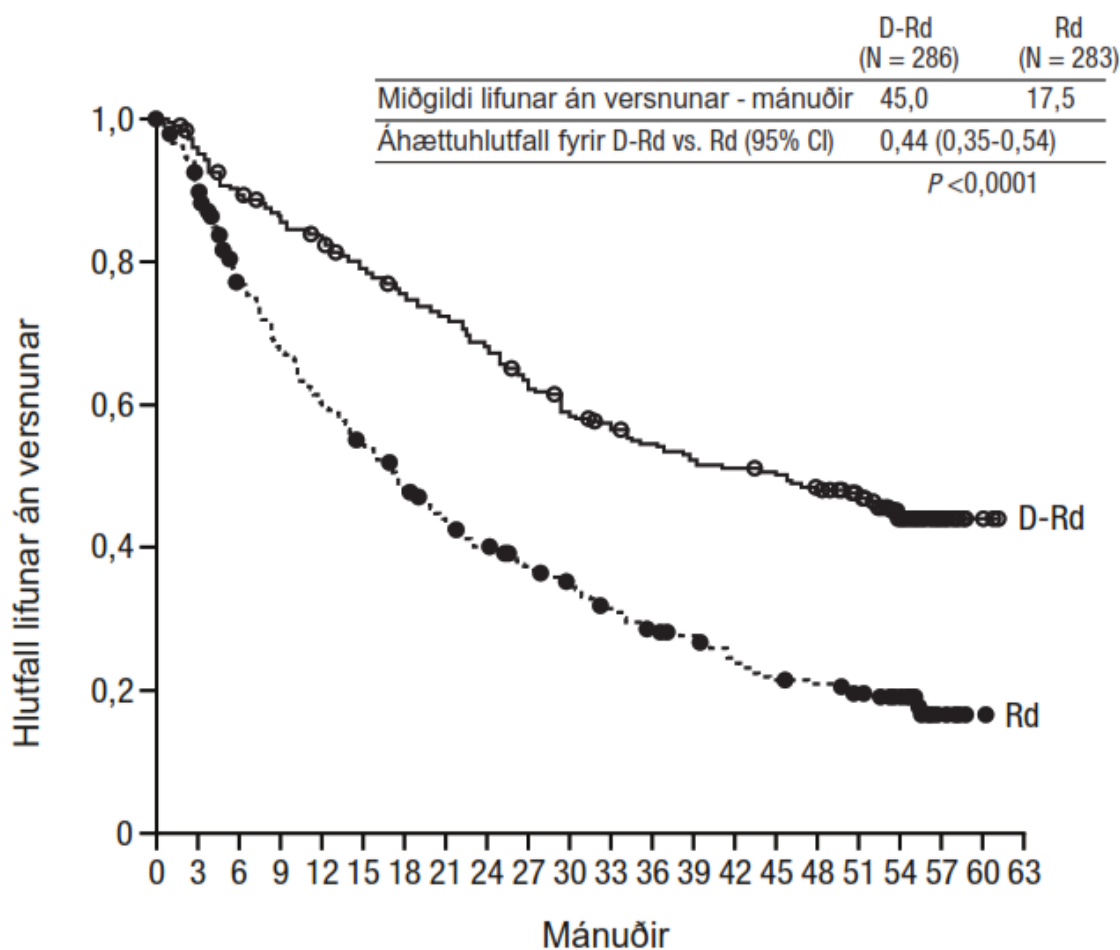
Samsett meðferð með lenalidomidi:

Rannsókn MMY3003, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með 16 mg/kg daratumumab í bláæð ásamt lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (DRd) við meðferð með lenalidomidi og lágskammta dexametasoni (Rd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem fengið höfðu a.m.k. eina fyrri meðferð. Lenalidomid (25 mg einu sinni á dag til inntöku á dögum 1-21 í endurteknum 28-daga [4-vikna] meðferðarlotum) var gefið með lágskammta dexametasoni 40 mg/viku (eða minni skammtur 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára eða með BMI <18,5). Þá daga sem daratumumab var gefið með innrennsli í bláæð voru 20 mg af dexametason skammtinum gefin sem forlyf fyrir innrennsli og afgangurinn var gefinn daginn eftir innrennslið. Meðferð var haldið áfram í báðum örmum þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 569 sjúklingum var slembiraðað, 286 í DRd arminn og 283 í Rd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá arminum sem fékk daratumumab í bláæð og viðmiðunararminum. Miðgildi aldurs sjúklinga var 65 ár (bil 34 til 89 ára) og 11% voru ≥75 ára. Meirihluti sjúklinga (86%) fékk fyrri meðferð með próteasómhemli, 55% sjúklinga hafði fengið fyrri meðferð með ónæmistemprandi lyfi, þ.á m. 18% sjúklinga sem höfðu áður fengið lenalidomid og 44% sjúklinga höfðu fengið bæði próteasómhemil og ónæmistemprandi lyf. Í upphafi höfðu 27% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar. Átján prósent (18%) sjúklinga svöruðu ekki próteasómhemli eingöngu og 21% svöruðu ekki bortezomibi. Sjúklingar sem svöruðu ekki lenalidomidi voru útilokaðir frá rannsókninni.

Eftir 13,5 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3003 fram á ávinning í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DRd arminum og var 18,4 mánuðir í Rd arminum (áhættuhlutfall=0,37, 95% CI: 0,27; 0,52, p<0,0001). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 55 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í DRd arminum samanborið við Rd arminn. Miðgildi PFS var 45,0 mánuðir í DRd arminum og 17,5 mánuðir í Rd arminum (HR=0,44; 95% CI: 0,35; 0,54; p<0,0001) sem sýnir 56% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með DRd (sjá mynd 5).

Mynd 5: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar í rannsókn MMY3003



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3003 eru sýndar í töflu 15 hér á eftir.

Tafla 15: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3003

Fjöldi sjúklinga með metanlega svörun	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-gildi <sup>a</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Alger svörun (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Hlutasvörun (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (95% CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>b</sup> (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>c</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
P-gildi <sup>d</sup>	<0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomid-dexametason; Rd=lenalidomid-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta.

<sup>a</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>b</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla og þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli er notað. Líkindahlutfall >1 bendir til forskots fyrir DRd.

<sup>d</sup> p-gildi er úr Fisher nákvæmnisprófi.

Miðgildi heildarlifunar náðist fyrir hvorugan meðferðarhópinn. Með heildar miðgildi eftirfylgni 13,5 mánuði var áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun 0,64 (95% CI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

Samsett meðferð með bortezomibi:

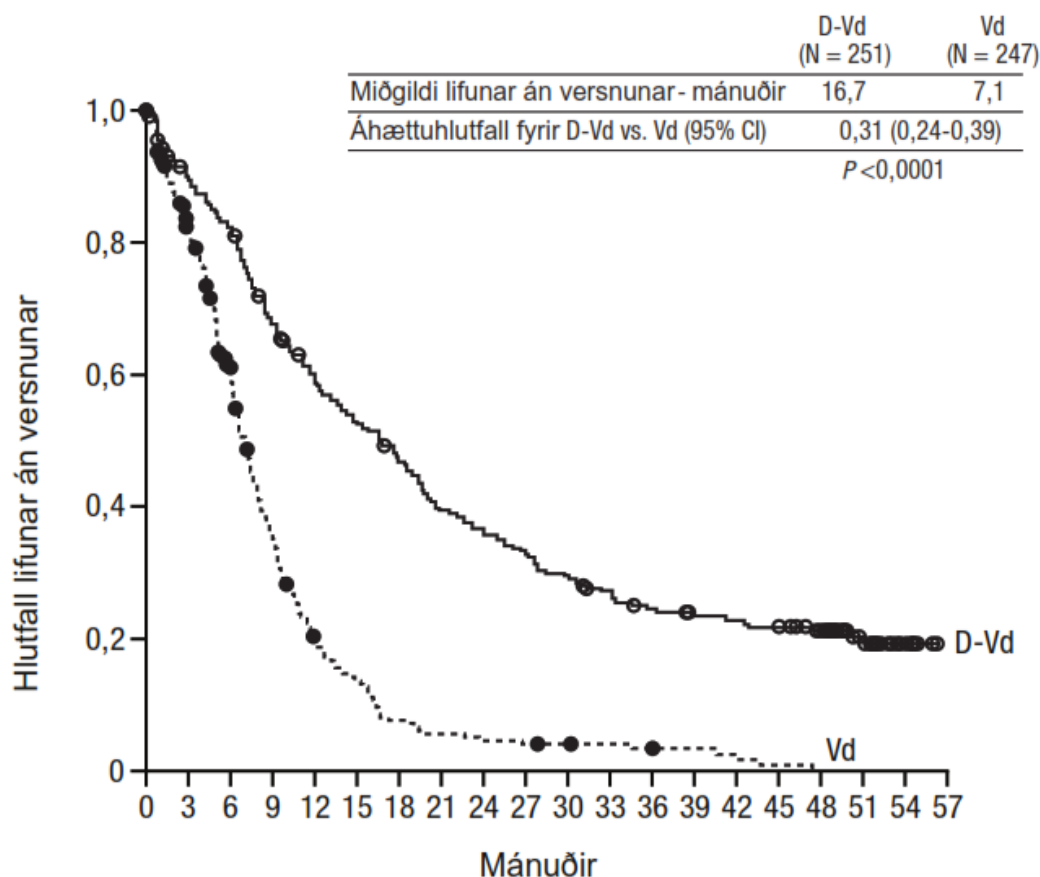
Rannsókn MMY3004, opin, slembuð III. stigs rannsókn með virkum samanburði, bar saman meðferð með daratumumabi 16 mg/kg í bláæð ásamt bortezomibi og dexametasoni (DVd) við meðferð með bortezomibi og dexametasoni (Vd) hjá sjúklingum með endurkomið mergæxli eða mergæxli sem svaraði ekki fyrri meðferð, sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð. Bortezomib var gefið með inndælingu undir húð eða með inndælingu í bláæð í skammti 1,3 mg/m<sup>2</sup> líkamsyfirborð tvisvar sinnum í viku í tvær vikur (dagur 1, 4, 8 og 10) í endurteknum 21 daga (3-vikna) meðferðarlotum, í samtals 8 lotur. Dexametason var gefið til inntöku í skammti 20 mg á degi 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12 í öllum bortezomib lotunum 8 (80 mg á viku í tveimur af þremur vikum bortezomib lotunnar) eða í minni skammti með 20 mg/viku fyrir sjúklinga >75 ára, með líkamsþyngdarstuðul (BMI) <18,5, sykursýki sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á eða sem hafa ekki þolað fyrri sterameðferð. Þá daga sem daratumumab var gefið með inrennsli í bláæð voru 20 mg af dexametasoni gefin sem forlyf fyrir inrennsli. Meðferð með daratumumabi í bláæð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Samtals 498 sjúklingum var slembiraðað, 251 í DVd arminn og 247 í Vd arminn. Lýðfræðilegir þættir og einkenni sjúkdóms voru í upphafi svipuð hjá arminum sem fékk daratumumab í bláæð og viðmiðunararminum. Miðgildi aldurs sjúklinga var 64 ár (bil 30 til 88 ára) og 12% voru ≥75 ára. Sextíu og níu prósent (69%) fékk fyrri meðferð með próteasómhemli (66% fengu bortezomib) og 76% sjúklinga hafði fengið fyrri meðferð með ónæmistemprandi lyfi (42% fengu lenalidomid). Í upphafi höfðu 32% sjúklinga ekki svarað síðustu tegund meðferðar. Þrjátíu og þrjú prósent (33%) sjúklinga svöruðu ekki ónæmistemprandi lyfi eingöngu og 28% svöruðu ekki lenalidomidi. Sjúklingar sem ekki svöruðu bortezomibi voru útilokaðir frá rannsókninni.

Eftir 7,4 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndi aðalgreining á PFS í rannsókn MMY3004 ávinning í DVd arminum samanborið við Vd arminn. Miðgildi PFS var ekki náð í DVd arminum og var 7,2 mánuðir í Vd arminum (HR [95% CI]: 0,39 [0,28; 0,53], p-gildi <0,0001). Niðurstöður uppfærðrar greiningar á PFS eftir 50 mánaða eftirfylgni (miðgildi) sýndu áfram ávinning m.t.t. PFS hjá sjúklingum í DVd arminum samanborið við Vd arminn. Miðgildi PFS var 16,7 mánuðir í DVd arminum og 7,1 mánuðir í Vd arminum (HR [95% CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p-gildi <0,0001) sem sýnir 69% minni hættu á versnun sjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fá meðferð með DVd miðað við Vd (sjá mynd 6).



Mynd 6: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versnunar í rannsókn MMY3004



Fjöldi í hættu

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

Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3004 eru sýndar í töflu 16 hér á eftir.

Tafla 16: Viðbótarniðurstöður verkunar úr rannsókn MMY3004

Fjöldi sjúklinga með metanlega svörun	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Heildarsvörun (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-gildi <sup>a</sup>	<0,0001	
Ströng alger svörun (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Alger svörun (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Mjög góð hlutasvörun (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Hlutasvörun (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Miðgildistími að svörun [mánuðir (bil)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Miðgildi tímalengdar svörunar [mánuðir (95% CI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD neikvætt gildi (95% CI) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Líkindahlutfall með 95% CI <sup>c</sup>	9,04 (2,53; 32,21)	
P-gildi <sup>d</sup>	0,0001	

DVd=daratumumab- bortezomib-dexametason; Vd=bortezomib-dexametason; MRD=lágmarksleifar sjúkdóms (*minimal residual disease*); CI=öryggisbil; NE=ekki hægt að meta.

<sup>a</sup> p-gildi úr Cochran Mantel-Haenszel kí-kvaðrata prófi.

<sup>b</sup> Byggt á þýði sem á að meðhöndla og þröskuldi af  $10^{-5}$

<sup>c</sup> Mantel-Haenszel mat á líkindahlutfalli er notað. Líkindahlutfall >1 bendir til forskots fyrir DVd.

<sup>d</sup> p-gildi er úr Fisher nákvæmnisprófi.

Miðgildi heildarlifunar náðist fyrir hvorugan meðferðarhópinn. Með heildar miðgildi eftirfylgni 7,4 mánuði (95% CI: 0,0; 14,9), var áhættuhlutfallið fyrir heildarlifun 0,77 (95% CI: 0,47; 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Raflífeðlisfræði hjarta

Daratumumab sem stórt prótein er ólíklegt til að hafa beinar milliverkanir á jónagöng. Áhrif daratumumabs á QTc bilið voru metin í opinni rannsókn með 83 sjúklingum (rannsókn GEN501) með endurkomið og þrálátt mergæxli eftir innrennsli með daratumumabi (4 til 24 mg/kg). Línulegar blandaðar greiningar á lyfjahvörfum-lyfhrifum benda ekki til að meðaltals QTcF bilið lengist mikið (þ.e. meira en 20 ms) við  $C_{max}$  daratumumabs.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á DARZALEX hjá öllum undirhópum barna við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Útsetning sjúklinga með mergæxli fyrir daratumumabi í rannsókn á einlyfjameðferð eftir ráðlagðan 1 800 mg skammt DARZALEX undir húð (vikulega í 8 vikur, aðra hverja viku í 16 vikur og síðan mánaðarlega) samanborið við 16 mg/kg af daratumumab í bláæð samkvæmt sömu skammtaáætlun sýndi fram á jafngildi m.t.t. samsetts endapunkts sem var hámarks  $C_{trough}$  (fyrir skammt í lotu 3, dag 1), með meðal  $\pm$  SD  $593 \pm 306$  míkrog/ml miðað við  $522 \pm 226$  míkrog/ml fyrir daratumumab í bláæð, með margfeldismeðalhutfall 107,93% (90% CI: 95,74-121,67).

Í rannsókn á samsettri meðferð, AMY3001, hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi var hámarks  $C_{trough}$  (fyrir skammt í lotu 3 á degi 1) svipuð og hjá þeim sem voru með mergæxli með meðal  $\pm$  SD  $597 \pm 232$  míkrog/ml eftir gjöf ráðlagðs 1 800 mg skammts af DARZALEX undir húð (vikulega í 8 vikur, á tveggja vikna fresti í 16 vikur, mánaðarlega eftir það).

Eftir ráðlagðan 1 800 mg skammt af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð jókst hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) 4,8 falt og heildarútsetning ( $AUC_{0-7}$  dagar) jókst 5,4 falt frá fyrsta skammti fram að síðasta vikulega skammti (8. skammti). Hæsta lágbéttni fyrir DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð kom yfirleitt fram í lok vikuáætlunarinnar bæði fyrir einlyfjameðferð og samsetta meðferð.

Hjá sjúklingum með mergæxli gaf hermun til kynna að lágbéttni eftir 6 vikulega skammta sem voru 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð í samsettri meðferð væri svipuð og fyrir 1 800 mg af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð við einlyfjameðferð.

Hjá sjúklingum með mergæxli var útsetning fyrir daratumumabi í rannsókn á samsettri meðferð með pomalidomídi og dexametasoni (rannsókn MMY3013) svipuð og við einlyfjameðferð, með hámarks  $C_{trough}$  (fyrir skammt í lotu 3 á degi 1) meðal  $\pm$  SD  $537 \pm 277$  míkrog/ml eftir gjöf ráðlags 1 800 mg skammts af DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð (vikulega í 8 vikur, á tveggja vikna fresti í 16 vikur, mánaðarlega eftir það).

### Frásog og dreifing

Við ráðlagðan 1 800 mg skammt hjá sjúklingum með mergæxli, var nýting DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð 69%, þar sem hraði frásogs var  $0,012$  klst.<sup>-1</sup>, og hámarksþéttni kom fram eftir 70 til 72 klst. ( $T_{max}$ ). Við ráðlagðan 1 800 mg skammt hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi, var nýting ekki áætluð, hraði frásogs var  $0,77$  dagar<sup>-1</sup> (8,31% frávikshlutfall) og hámarksþéttni kom fram eftir 3 daga.

Líkanið spáði fyrir um meðaldreifingarrúmmál í miðhólfi 5,25 l (36,9% frávikshlutfall) og í úthólfi (V2) 3,78 l við einlyfjameðferð með daratumumabi og áætlun á grundvelli líkansins á meðaldreifinarrúmmáli fyrir V1 var 4,36 l (28,0% frávikshlutfall) og fyrir V2 2,80 l þegar daratumumab var gefið í samsettri meðferð með pomalidomídi og dexametasoni hjá sjúklingum með mergæxli. Hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi áætlaði líkanið 10,8 l (3,1% frávikshlutfall)

dreifingarrúmmál eftir gjöf undir húð. Þessar niðurstöður benda til þess að daratumumab finnist aðallega í æðakerfi með takmarkaða dreifingu í vefi utan æða.

### Umbrot og brotthvarf

Lyfjahvörf daratumumabs eru bæði háð þéttni og tíma með samsíða línulegt og ólínulegt (mettanlegt) brotthvarf sem einkennist af markmiðlaðri úthreinsun. Með lyfjahvarfalíkaninu fyrir þýðið var mat á gildi meðalúthreinsunar fyrir daratumumab 4,96 ml/klst. (58,7% frávikshlutfall) við einlyfjameðferð með daratumumabi og 4,32 ml/klst (43,5% frávikshlutfall) þegar daratumumab er gefið í samsettri meðferð með pomalidomidi og dexamtasoni hjá sjúklingum með mergæxli. Hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi var úthreinsun eftir gjöf undir húð 210 ml/dag (4,1% frávikshlutfall).

Margfeldismeðaltal byggt á líkaninu fyrir helmingunartíma í tengslum við línulegt brotthvarf er 20,4 dagar (22,4% frávikshlutfall) við einlyfjameðferð með daratumumabi og 19,7 dagar (15,3% frávikshlutfall) þegar daratumumab var gefið í samsettri meðferð með pomalidomidi og dexametasoni hjá sjúklingum með mergæxli og 27,5 dagar (74,0% frávikshlutfall) hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi. Fyrir einlyfjameðferð og samsetta meðferð var jafnvægi náð eftir u.þ.b. 5 mánuði fyrir hverja 4 vikna skömmtun við ráðlagðan skammt og skammtaáætlun (1 800 mg; einu sinni í viku í 8 vikur, á 2 vikna fresti í 16 vikur og síðan á 4 vikna fresti).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum var gerð með niðurstöðum frá einlyfjameðferð með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð og samsettri meðferð í rannsóknnum á mergæxli og yfirlit yfir áætlaða lyfjahvarfaútsetningu er tekið saman í töflu 17.

**Tafla 17: Útsetning fyrir daratumumabi eftir gjöf DARZALEX undir húð (1 800 mg) eða daratumumab í bláæð (16 mg/kg) einlyfjameðferð hjá sjúklingum með mergæxli**

Lyfjahvarfabreytur	Lotur	daratumumab undir húð Miðgildi (5.; 95. hundraðshluti)	daratumumab í bláæð Miðgildi (5.; 95. hundraðshluti)
C <sub>trough</sub> (míkróg/ml)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur (Lota 3 dagur 1 C <sub>trough</sub> )	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C <sub>max</sub> (míkróg/ml)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC <sub>0-7 dagar</sub> (míkróg/ml•dag)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	720 (293; 1 274)	1 187 (773; 1 619)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur	4 017 (1 515; 7 564)	4 019 (1 740; 6 370)

Þýðisgreining á lyfjahvörfum, með niðurstöðum frá DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð í samsettri meðferð hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi, var gerð með upplýsingum um 211 sjúklinga. Við ráðlagðan 1 800 mg skammt var áætluð þéttni daratumumabs örlítið hærrí en almennt á sama bili, samanborið við sjúklinga með mergæxli.

**Tafla 18: Útsetning fyrir daratumumabi eftir gjöf DARZALEX undir húð (1 800 mg) hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi**

Lyfjahvarfabreytur	Lotur	daratumumab undir húð Miðgildi (5.; 95. hundraðshluti)
C <sub>trough</sub> (míkróg/ml)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	138 (86; 195)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur (Lota 3 dagur 1 C <sub>trough</sub> )	662 (315; 1 037)
C <sub>max</sub> (míkróg/ml)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	151 (88; 226)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur	729 (390; 1 105)
AUC <sub>0-7 dagar</sub> (míkróg/ml•dag)	Lota 1, 1. vikulegi skammtur	908 (482; 1 365)
	Lota 2, síðasti vikulegi skammtur	4 855 (2 562; 7 522)

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldur og kyn*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum (33-92 ára) sem fengu einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir hafði aldur engin tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf daratumumabs. Ekki er þörf á að breyta skömmtum á grundvelli aldurs.

Kyn hafði tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahvarfabreytur hjá sjúklingum með mergæxli en ekki hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi. Lítið eitt hærri útsetning kom fram hjá konum en körlum en munur á útsetningu er ekki talinn skipta máli klínískt. Ekki er þörf á að breyta skömmtum á grundvelli kyns.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á DARZALEX til notkunar undir húð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum voru gerðar með gögnum um nýrnastarfsemi sem til voru fyrir hjá sjúklingum með mergæxli sem fengu DARZALEX undir húð sem einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir hjá sjúklingum með mergæxli eða léttkeðjumýlildi. Enginn klínískt mikilvægur munur var á útsetningu fyrir daratumumabi hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á DARZALEX með gjöf undir húð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum veru gerðar á sjúklingum með mergæxli sem fengu DARZALEX undir húð sem einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir hjá sjúklingum með mergæxli og með léttkeðjumýlildi. Enginn klínískt mikilvægur munur var á útsetningu fyrir daratumumabi hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Örfáir sjúklingar voru með í meðallagi skerta og verulega skerta lifrarstarfsemi, þannig að ekki var hægt að draga ákveðna ályktun fyrir þennan hóp.

### *Kynþáttur*

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum sem fengu annaðhvort DARZALEX undir húð sem einlyfjameðferð eða mismunandi samsettar meðferðir var útsetning fyrir daratumumabi svipuð á milli kynþátta.

### *Líkamsþyngd*

Við gjöf fasts skammts DARZALEX gefið undir húð, 1 800 mg sem einlyfjameðferð var fullnægjandi útsetningu náð fyrir alla undirhópa m.t.t. líkamsþyngdar. Hjá sjúklingum með mergæxli var meðalgildi  $C_{\text{trough}}$  í lotu 3, degi 1 í undirhóp lægri líkamsþyngdar ( $\leq 65$  kg) var 60% hærri en í undirhóp daratumumab með gjöf í bláæð og í undirhóp hærri líkamsþyngdar ( $> 85$  kg), 12% lægra en í undirhóp daratumumab með gjöf í bláæð. Hjá nokkrum sjúklingum sem voru  $> 120$  kg kom minni útsetning í ljós sem getur leitt til minni verkunar. Hins vegar byggist þessi skoðun á takmörkuðum fjölda sjúklinga.

Hjá sjúklingum með léttkeðjumýlildi kom ekki fram þýðingarmikill munur á  $C_{\text{trough}}$  eftir líkamsþyngd.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Upplýsingar um eiturvekanir eru fengnar úr rannsóknum með daratumumabi hjá simpönsum og með staðgengils and-CD38 mótefni hjá cyonmolgus öpum. Engar langvarandi eitrunarprófanir hafa verið gerðar.

Engar dýratilraunir hafa verið gerðar til að sýna fram á möguleg krabbameinsvaldandi áhrif daratumumabs.

Engar dýratilraunir hafa verið gerðar til að meta möguleg áhrif daratumumabs á æxlun eða þroska eða til að ákvarða möguleg áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum.

Engar rannsóknir á krabbameinsaldandi áhrifum, eiturverkunum á erfðefni og rannsóknir á frjósemi voru gerðar með raðbrigða manna hýalúrónídasa. Engin áhrif voru á vefi æxlunarfæra eða starfsemi þeirra og engin altæk útsetning fyrir hýalúrónídasa hjá öpun sem var 22 000 einingar/kg/viku undir húð (12 sinnum hærra en við skammt hjá mönnum) í 39 vikur. Þar sem hýalúrónídasi er raðbrigði innræns hýalúrónídasa úr mönnum er ekki gert ráð fyrir krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytandi áhrifum eða áhrifum á frjósemi.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Raðbrigða manna hýalúrónídasi (rHuPH20)

L-histidín

L-histidín hýdróklóríð einhýdrat

L-methionín

Polysorbat 20

Sorbitól (E420)

Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Ekki má nota þetta lyf með öðrum efnum en þeim sem nefnd eru í kafla 6.6.

### **6.3 Geymsluþol**

Óopnuð hettuglös

1 ár

Innan geymsluþolstímans, má geyma lyfið í órofnun hettuglösnum við stofuhita ( $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ) í eitt tímabil sem er allt að 24 klst. Ekki má setja lyfið aftur í kæli þegar það hefur verið tekið úr kæli (sjá kafla 6.6).

Undirbúningur sprautunnar

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika sprautunnar meðan á notkun stendur í 4 klst. við stofuhita allt að  $30^{\circ}\text{C}$  og venjulega lýsingu. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema ef aðferðir við opnum útiloka hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$ ).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að umbúðir lyfsins hafa verið rofnar (sjá kafla 6.3).

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

15 ml lausn í hettuglasi úr gleri af tegund 1 með gúmmítappa og álinnsigli með smelluloki, sem inniheldur 1 800 mg af daratumumabi. Pakkningastærð með 1 hettuglasi.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er einnota og er tilbúið til notkunar.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á að vera tær til ópallýsandi, litlaus eða gul lausn. Notið ekki ef lausnin inniheldur ógegnsæjar agnir, er mislit eða inniheldur aðrar aðskotaagnir.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er samrýmanlegt polypropyleni eða polyethyleni sem er efni í sprautum; polypropyleni, polyethyleni eða polyvínýlklóríði (PVC) innrennslisettum til notkunar undir húð og ryðfríu stáli sem er í yfirfærslu- og inndælingarnálum.

Takið hettuglasið með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð úr kæli (2°C–8°C) og látið ná jafnvægi við stofuhita (15°C–30°C). Órofið hettuglasið má geyma við stofuhita og venjulega lýsingu í að hámarki 24 klst. í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Geymið fjarri beinu sólarljósi. Má ekki hrista.

Undirbúið skammtasprautuna við gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát. Eftir flutning úr hettuglasi í sprautu má geyma DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð í allt að 4 klst. við stofuhita og venjulega lýsingu (sjá kafla 6.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/16/1101/004

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2016.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. apríl 2017.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Janssen Sciences Ireland UC  
Barnahely  
Ringaskiddy, Co. Cork  
Írland

Samsung Biologics Co, LTD  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,  
Suður-Kórea

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle 1  
Hillerod, 3400  
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.



## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

### • Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### • Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Áður en DARZALEX (daratumumab) er markaðssett í hverju aðildarlandi verður markaðsleyfishafinn að hafa náð samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins, með það að markmiði að auka vitund um mikilvægan þekktan áhættuþátt „truflun á blóðflokkun (vægur mótefnavaki) (jákvætt óbeint Coombs próf)“ og veita leiðbeiningar um hvernig hægt er að hafa stjórn á honum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi sem DARZALEX (daratumumab) er markaðssett í hafi allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar, sem búist er við að muni ávísa, afgreiða og nota þetta lyf, aðgang að/fái í hendurnar eftirfarandi efni.

**Fræðsluefnið fyrir heilbrigðisstarfsfólk og blóðbanka** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka með ráðleggingum varðandi hættuna á truflun við blóðflokkun og hvernig megi lágmarka hana;
- Öryggiskort fyrir sjúkling.

**Leiðbeiningarnar fyrir heilbrigðisstarfsmenn og blóðbanka** skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Flokka skal alla sjúklinga og skima áður en meðferð með daratumumabi er hafin; íhuga má svipgerðargreiningu sem annan kost;
- Daratumumab miðluð jákvæð óbein Coombs svörun (truflun á krossprófun blóðs) getur varað í allt að 6 mánuði eftir síðasta innrennsli með lyfinu, þess vegna skal heilbrigðisstarfsmaður ráðleggja sjúklingnum að bera öryggiskortið fyrir sjúkling á sér í 6 mánuði eftir lok meðferðar;
- Daratumumab sem bundið er rauðum blóðkornum getur truflað greiningu mótefna gegn vægum mótefnavökum í sermi sjúklings;
- Ákvörðun ABO og Rh blóðflokks sjúklings verður ekki fyrir áhrifum;
- Aðferðir til að draga úr truflun fela í sér að meðhöndla prófunarefni rauðra blóðkorna með dithiothreitoli (DTT) til að trufla bindingu daratumumabs eða aðrar gildaðar aðferðir á hverjum stað. Vegna þess að Kell blóðflokkun er einnig viðkvæm fyrir meðferð með DTT á að gefa Kell-neikvæðar einingar eftir að búið er að útiloka eða bera kennsl á ósamgena mótefni með því að nota rauð blóðkorn sem hafa verið meðhöndluð með DTT. Íhuga má arfgerðargreiningu sem annan kost;
- Ef grípa þarf til blóðgjafar í neyð má gefa ABO/RhD-samrýmanleg rauð blóðkorn, sem ekki eru krossprófuð, í samræmi við starfsvenjur blóðbanka á hverjum stað;
- Ef blóðgjöf er fyrirhuguð eiga heilbrigðisstarfsmenn að láta blóðbanka vita af þessum truflunum á óbein andglóbúlín próf;
- Áminningu um þörf þess að lesa samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC);
- Áminningu um þörf þess að láta sjúklinga hafa öryggiskort fyrir sjúkling og að ráðleggja þeim að lesa fylgiseðilinn fyrir lyfið.

**Öryggiskortið fyrir sjúkling skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:**

- Viðvörðunarskilaboð til heilbrigðisstarfsmanna sem meðhöndla sjúklinginn á hverjum tíma, þ.m.t. við bráðatilvik, um að sjúklingurinn sé að nota DARZALEX (daratumumab) og að þessi meðferð sé tengd við mikilvægan þekktan áhættuþátt „truflun á blóðflokkun (vægur mótefnavaki) (jákvætt óbeint Coombs próf)“ sem gæti varað í allt að 6 mánuði eftir síðasta innrennsli með lyfinu, og skýr tilvísun um að sjúklingur skuli áfram bera öryggiskortið á sér í 6 mánuði eftir lok meðferðar;
  - Samskiptaupplýsingar um þann sem ávísar DARZALEX (daratumumabi);
  - Áminningu um að lesa fylgiseðil lyfsins.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunnarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að meta frekar verkun daratumumabs undir húð í samsettri meðferð með cyclophosphamidi, bortezomibi og dexametasoni til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint útbreitt léttkeðjumýlildi, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður um heildarlifun í AMY3001 rannsókninni.	Q3 2025

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR UPPHAFSPAKKNINGU MEÐ 11 PAKKNINGUM (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
daratumumab

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 5 ml hettuglas með þykkni inniheldur 100 mg af daratumumabi (20 mg/ml).  
Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 400 mg af daratumumabi (20 mg/ml).

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: ísediksýra, mannítól (E421), polysorbat 20, natríumasetat þríhýdrat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslisþykkni, lausn  
Upphafspakking: 11 hettuglös (6 x 5 ml hettuglös + 5 x 20 ml hettuglös)

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Má ekki hrista.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1101/003

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA (100 mg/400 mg) FYRIR 1 HETTUGLAS SEM INNRI PAKKNING/HLUTI AF UPPHAFSPAKKNINGU (ÁN BLUE BOX)**

### 1. HEITI LYFS

DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
daratumumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 5 ml hettuglas með þykkni inniheldur 100 mg af daratumumabi (20 mg/ml).  
Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 400 mg af daratumumabi (20 mg/ml).

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: ísediksýra, mannítól (E421), polysorbat 20, natríumasetat þríhýdrat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas, 100 mg/5 ml  
1 hettuglas, 400 mg/20 ml  
Hluti af upphafspakkningu, má ekki selja sér.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1101/003

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA (100 mg/400 mg) (MEÐ BLUE BOX)**

### 1. HEITI LYFS

DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
daratumumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 5 ml hettuglas með þykkni inniheldur 100 mg af daratumumabi (20 mg/ml).  
Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 400 mg af daratumumabi (20 mg/ml).

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: ísediksyra, mannítól (E421), polysorbat 20, natríumasetat þríhýdrat, natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas, 100 mg/5 ml  
1 hettuglas, 400 mg/20 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn  
daratumumab  
Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

100 mg/5 ml  
400 mg/20 ml

**6. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

DARZALEX 1 800 mg stungulyf, lausn  
daratumumab

### 2. VIRK(T) EFNI

Eitt 15 ml hettuglas inniheldur 1 800 mg af daratumumabi (120 mg/ml).

### 3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: raðbrigða manna hýalúrónídasi (rHuPH20), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-methionín, polysorbat 20, sorbitól, vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn  
1 hettuglas

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
**Aðeins til notkunar undir húð**

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Má ekki hrista.

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/16/1101/004

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

DARZALEX 1 800 mg stungulyf, lausn

daratumumab

**Til notkunar undir húð**

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

15 ml

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### DARZALEX 20 mg/ml innrennslisþykkni, lausn daratumumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um DARZALEX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DARZALEX
3. Hvernig nota á DARZALEX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DARZALEX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um DARZALEX og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um DARZALEX

DARZALEX er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið daratumumab. Það tilheyrir flokki lyfja sem eru kölluð „einstofna mótefni“. Einstofna mótefna eru prótein sem hafa verið hönnuð til að þekkja og ráðast á sérstök mörk í líkamanum. Daratumumab hefur verið hannað til að festast við sérstakar krabbameinsfrumur í líkamanum til að ónæmiskerfið geti eyðilagt krabbameinsfrumurnar.

#### Við hverju DARZALEX er notað

DARZALEX er notað hjá fullorðnum 18 ára og eldri sem hafa ákveðna tegund krabbameins sem kallast „mergæxli“. Þetta er krabbamein í beinmergnum.

### 2. Áður en byrjað er að nota DARZALEX

#### Ekki má gefa þér DARZALEX

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir daratumumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota DARZALEX ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið DARZALEX.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið DARZALEX.

#### Viðbrögð tengd innrennsli

DARZALEX er gefið sem innrennsli (dreypi) í bláæð. Fyrir og eftir hvert innrennsli af DARZALEX færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkurnar á viðbrögðum tengdum innrennsli (sjá „Lyf gefin meðan á meðferð með DARZALEX stendur“ í kafla 3). Þessi viðbrögð geta komið fram meðan á innrennsli stendur eða í 3 sólarhringa eftir innrennslið.

Í sumum tilvikum gætir þú fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð sem gætu m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að kyngja eða anda eða útbrot með kláða (ofsakláði). Sum alvarleg ofnæmisviðbrögð og önnur veruleg innrennslistengd viðbrögð hafa reynst banvæn.



Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum þegar í stað frá því ef þú færð einhver af þeim viðbrögðum tengdum innrennsli sem talin eru upp í byrjun kafla 4.

Ef þú færð viðbrögð tengd innrennsli gætir þú þurft á öðrum lyfjum að halda eða verið gæti að hægja þurfi á innrennslinu eða stöðva það. Þegar þessi einkenni hverfa eða batna má hefja innrennslið aftur. Líklegast er að þessi viðbrögð komi fram við fyrsta innrennslið. Ef þú hefur fengið viðbrögð tengd innrennsli einu sinni er ólíklegra að það gerist aftur. Læknirinn gæti ákveðið að nota ekki DARZALEX ef þú færð mikil viðbrögð við innrennslinu.

#### Fækkun blóðfrumna

DARZALEX getur fækkað hvítum blóðfrumum sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum og blóðfrumum sem kallast blóðflögur sem hjálpa til við blóðstorknun. Segðu heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef þú færð einhver einkenni sýkingar t.d. hita eða einkenni sem benda til fækkunar blóðflagna t.d. mar eða blæðingu.

#### Blóðgjöf

Ef þú þarft á blóðgjöf að halda þarf að taka blóðprufu áður til að finna blóðflokkinn. DARZALEX getur haft áhrif á niðurstöður blóðprufunnar. Segðu þeim sem tekur blóðprufuna frá því að þú sért að nota DARZALEX.

#### Lifrabólga B

Láttu lækninn vita ef þú hefur einhvern tíman fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Það er vegna þess að DARZALEX gæti valdið því að lifrabólgu B veiran verði virk að nýju. Læknirinn mun skoða þig með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð með DARZALEX hefst, á meðan henni stendur og í einhvern tíma eftir að henni lýkur. Láttu lækninn vita strax ef þú finnur fyrir versnandi þreytu eða gulnun húðar eða augnhvítu.

#### **Börn og unglingar**

DARZALEX má ekki gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvaða áhrif lyfið mun hafa á þau.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða DARZALEX**

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf fáanleg án lyfseðils og náttúruyf.

#### **Meðganga**

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en DARZALEX er notað.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með þessu lyfi stendur skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því. Þú og læknirinn munuð ákveða hvort ávinningurinn við að fá lyfið er meiri en áhættan fyrir barnið.

#### **Getnaðarvarnir**

Konur sem fá meðferð með DARZALEX eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### **Brjóstagjöf**

Þú og læknirinn munuð ákveða hvort ávinningurinn af brjóstagjöf sé meiri en áhættan fyrir barnið. Þetta er vegna þess að lyfið getur komist í móðurmjólkina og ekki er vitað hvaða áhrif það hefur á barnið.

#### **Akstur og notkun véla**

Þú gætir fundið fyrir þreytu eftir að þú færð DARZALEX og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **DARZALEX inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 9,3 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 5 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 0,46% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Lyfið inniheldur 37,3 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju 20 ml hettuglasi. Þetta jafngildir 1,86% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

### **3. Hvernig nota á DARZALEX**

#### **Hversu mikið er gefið**

Læknirinn mun ákvarða skammtinn og áætlunina fyrir DARZALEX. Skammtur DARZALEX mun fara eftir líkamsþyngd þinni.

Venjulegur byrjunarskammtur af DARZALEX er 16 mg fyrir hvert kg líkamsþyngdar. DARZALEX getur verið gefið eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum sem notuð er til meðferðar við mergæxli.

Þegar DARZALEX er gefið eitt og sér er það gefið á eftirfarandi hátt:

- einu sinni í viku fyrstu 8 vikurnar
- síðan einu sinni á 2 vikna fresti í 16 vikur
- síðan einu sinni á 4 vikna fresti eftir það ef sjúkdómurinn versnar ekki.

Þegar DARZALEX er gefið með öðrum lyfjum getur læknirinn breytt tímanum á milli skammta og einnig hversu margar meðferðir þú færð.

Fyrstu vikuna gæti læknirinn skipt DARZALEX skammtinum niður á tvo samliggjandi daga.

#### **Hvernig er lyfið gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér DARZALEX. Það er gefið sem dreypi í bláæð („innrennsli í bláæð“) á nokkrum klukkustundum.

#### **Lyf gefin meðan á meðferð með DARZALEX stendur**

Þér gætu verið gefin lyf til að minnka líkurnar á að þú fái ristil.

Fyrir hvert innrennsli með DARZALEX færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkurnar á viðbrögðum tengdum innrennsli. Þau geta verið:

- lyf gegn ofnæmisviðbrögðum (and-histamín)
- lyf gegn bólgu (barksterar)
- lyf gegn hita (svo sem parasetamól).

Eftir hvert innrennsli af DARZALEX munu þér verða gefin lyf (eins og barksterar) til að minnka líkurnar á viðbrögðum tengdum innrennsli.

#### **Einstaklingar með öndunarkvilla**

Ef þú átt við öndunarkvilla að stríða eins og astma eða lungnaþembu munu þér verða gefin lyf til innöndunar sem munu hjálpa við öndunarkvillann:

- lyf sem hjálpa við að halda öndunarvegi í lungum opnum (berkjuvíkkandi lyf)
- lyf sem minnka bólgu og ertingu í lungunum (barksterar)

#### **Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þetta lyf. Ef svo ólíklega vill til að þú fái of mikið (of stóran skammt) mun læknirinn skoða þig með tilliti til aukaverkana.

#### **Ef þú gleymir að mæta í tímann þinn til að fá DARZALEX**

Það er mjög mikilvægt að þú mætir alltaf í tímann þinn til að vera viss um að meðferðin virki. Ef þú missir af tíma skaltu fá annan eins fljótt og hægt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Viðbrögð tengd innrennsli**

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum þegar í stað frá því ef þú færð eftirfarandi einkenni um viðbrögð tengd innrennsli meðan á innrennsli stendur eða í 3 sólarhringa eftir innrennslið. Þú gætir þurft á öðrum lyfjum að halda eða verið gæti að hægja þurfi á innrennslinu eða stöðva það.

Þessi viðbrögð eru m.a.:

Mjög algeng (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- kuldaþrollur
- særindi í hálsi, hósti
- ógleði
- uppköst
- kláði í nefi, nefrennsli eða stífla
- mæði eða aðrir öndunarerfiðleikar.

Algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- óþægindi fyrir brjósti
- sundl eða svimi (lágþrýstingur)
- kláði
- hvæsandi öndun.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1 000 einstaklingum):

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að kyngja eða anda eða útbrot með kláða (ofsakláði). Sjá kafla 2.

Ef þú færð einhver af ofangreindum viðbrögðum tengdum innrennsli skaltu þegar í stað segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum frá því.

##### **Aðrar aukaverkanir**

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hiti
- mikil þreyta
- niðurgangur
- hægðatregða
- minnkuð matarlyst
- höfuðverkur
- taugaskemmdir sem geta valdið náladofa, dofa eða verkjum
- hár blóðþrýstingur
- vöðvakrampar
- þroti á höndum, ökkum eða fótum
- þróttleysi
- bakverkur
- kuldaþrollur
- lungnasýking (lungnabólga)
- berkjubólga
- sýkingar í öndunarvegi – svo sem nefi, skútum eða hálsi
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna sem flytja súrefni í blóðinu (blóðleysi)
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna sem hjálpa við að verjast sýkingum (daufkyrningafæð, eitifrumnafæð, hvítfrumnafæð)

- lítill fjöldi tegundar blóðfrumna sem eru kallaðar blóðflögur og hjálpa við storknun blóðs (blóðflagnafæð)
- óvenjuleg tilfinning í húð (eins og náladofi eða eins og eitthvað skríði á húðinni)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- óreglulegur hjartsláttur (gáttatif)
- vökvasöfnun í lungum sem veldur mæði
- flensa
- þvagfærasýking
- verulegar sýkingar víða í líkamanum (sýklasótt)
- vessapurrd
- yfirlið
- hátt blóðsykursgildi
- lágt blóðkalsíumgildi
- brisbólga
- tegund herpes veirusýkingar (stórfrumuveirusýking)

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum):

- bólgin lifur (lifrabólga)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á DARZALEX

DARZALEX verður geymt á sjúkrahúsinu eða lækna stofnunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem gefur þér lyfið mun sjá um að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### DARZALEX inniheldur

- Virka innihaldsefnið er daratumumab. Einn ml af þykkni inniheldur 20 mg daratumumab. Hvert 5 ml hettuglas með þykkni inniheldur 100 mg af daratumumabi. Hvert 20 ml hettuglas með þykkni inniheldur 400 mg af daratumumabi.
- Önnur innihaldsefni eru ísediksýra, mannítól (E421), polysorbat 20, natríumasetat þríhýdrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „DARZALEX inniheldur natríum“ í kafla 2).

### Lýsing á útliti DARZALEX og pakkningastærðir

DARZALEX er innrennislisþykkni, lausn og er litlaus til gulur vökvi.

DARZALEX er fáanlegt í öskju sem inniheldur 1 hettuglas úr gleri.  
DARZALEX er einnig fáanlegt í upphafspakkningu sem inniheldur 11 hettuglös: (6 x 5 ml hettuglös + 5 x 20 ml hettuglös).

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

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

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

#### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

#### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

#### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

#### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

#### **España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

#### **Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Pessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Þetta lyf er einnota.

Útbúið innrennslislausnina að viðhafðri smitgát á eftirfarandi hátt:

- Reiknið skammtinn (mg), heildarrúmmál (ml) af DARZALEX lausn sem þörf er á og fjöldann sem þarf af hettuglösum með DARZALEX miðað við þyngd sjúklings.
- Kannið hvort DARZALEX lausnin sé litlaus til gul. Ekki nota hana ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar aðskotaagnir eru til staðar.
- Að viðhafðri smitgát skal fjarlægja rúmmál af 0,9% natríumklóríðlausn úr innrennslispokanum/ílátinu sem er jafnt og rúmmálið sem þörf er á af DARZALEX lausn.
- Dragið upp nauðsynlegt magn af DARZALEX lausn og þynnið að viðeigandi rúmmáli með því að bæta því í innrennslispoka/ílát sem inniheldur 0,9% natríumklóríðlausn. Innrennslispokar/ílát

verða að vera úr polyvínýlklóríði (PVC), polypropýleni (PP), polyetylén (PE) eða polyólefinblöndu (PP+PE). Þynnið að viðhafðri viðeigandi smitgát. Fargið allri ónotaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.

- Snúið pokaum/ílátinu varlega til að blanda lausnina. Má ekki hrista.
- Skoðið lyf til inndælingar með tilliti til agna og mislitunar fyrir lyfjagjöf. Þynnta lausnin getur myndað örsmáar gegnsæjar til hvítar próteinagnir vegna þess að daratumumab er prótein. Ekki nota lyfið ef ógegnisæjar agnir, mislitun eða aðrar aðskotaagnir sjást.
- Vegna þess að DARZALEX inniheldur ekki rotvarnarefni, á að gefa þynntar lausnir innan 15 klst. (þ.m.t. innrennslistími) við stofuhita (15°C-25°C) og stofulýsingu.
- Ef lyfið er ekki tafarlaust notað má geyma þynntu lausnina fyrir lyfjagjöf í allt að 24 klst. í kæli (2°C-8°C) varið ljósi. Má ekki frjósa.
- Gefið þynntu lausnina með innrennsli í bláæð um innrennslissett með flæðisstilli og sæfðri polyetersulfon (PES) síu (gatastærð 0,22 eða 0,2 míkrometrar), án sótthitavalda (non-pyrogenic) og með lágt próteinbindistig, í innrennslislöngunni. Nota þarf lyfjagjafarsett úr polyuretani (PU), polybutadíeni (PBD), PVC, PP eða PE.
- Ekki gefa DARZALEX með innrennsli samhliða öðrum lyfjum í sömu bláæðaslöngu.
- Ekki geyma ónotaðan hluta innrennslislausnarrinnar til endurnotkunar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### DARZALEX 1 800 mg stungulyf, lausn daratumumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um DARZALEX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DARZALEX
3. Hvernig nota á DARZALEX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DARZALEX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um DARZALEX og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um DARZALEX

DARZALEX er lyf sem inniheldur virka efnið daratumumab. Það tilheyrir flokki lyfja sem eru kölluð „einstofna mót efni“. Einstofna mót efni eru prótein sem hafa verið hönnuð til að þekkja og ráðast á sérstök mörk í líkamanum. Daratumumab hefur verið hannað til að festast við sérstakar afbrigðilegar blóðfrumur í líkamanum til að ónæmiskerfið geti eyðilagt þessar frumur.

#### Við hverju DARZALEX er notað

DARZALEX er notað hjá fullorðnum 18 ára og eldri sem hafa ákveðna tegund krabbameins sem kallast „mergæxli“. Þetta er krabbamein í beinmergnum.

DARZALEX er einnig notað hjá fullorðnum 18 ára og eldri sem eru með ákveðinn blóðsjúkdóm sem kallast „léttkeðjumýlildi“. Í léttkeðjumýlildi framleiða afbrigðilegar blóðfrumur mjög mikið af óeðlilegum próteinum sem setjast fyrir í ýmsum líffærum og valda því að líffærin starfa ekki eðlilega.

### 2. Áður en byrjað er að nota DARZALEX

#### Ekki má gefa þér DARZALEX

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir daratumumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ekki nota DARZALEX ef ofangreint á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn áður en þér er gefið DARZALEX.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið DARZALEX.

#### Viðbrögð tengd innrennsli

DARZALEX er gefið með inndælingu undir húð með lítilli nál. Fyrir og eftir hverja inndælingu færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkur á viðbrögðum tengdum innrennsli (sjá „Lyf gefin meðan á meðferð með DARZALEX stendur“ í kafla 3). Mestar líkur eru á þessum viðbrögðum við fyrstu



inndælinguna og yfirleitt koma viðbrögðin fram sama dag og inndælingin er gefin. Ef þú hefur áður fengið viðbrögð tengd innrennsli er ólíklegra að þú fái þau aftur. Hins vegar geta síðbúin viðbrögð komið fram allt að 3-4 dögum eftir inndælingu. Læknirinn getur ákveðið að nota ekki DARZALEX ef þú hefur sýnt sterk viðbrögð eftir inndælingu.

Í sumum tilvikum gætir þú fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð sem gætu m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að kyngja eða anda eða útbrot með kláða (ofsakláði). Sjá kafla 4.

Segðu læknum eða hjúkrunarfræðingnum þegar í stað frá því ef þú færð einhver af þeim viðbrögðum tengdum innrennsli sem talin eru upp í byrjun kafla 4. Ef þú færð innrennslistengd viðbrögð getur þú þurft önnur lyf til að ráða bót á einkennunum eða getur verið nauðsynlegt að stöðva inndælinguna. Þegar vibrögðin eru horfin eða hafa lagast má hefja inndælinguna aftur.

#### Fækkun blóðfrumna

DARZALEX getur fækkað hvítum blóðfrumum sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum og blóðfrumum sem kallast blóðflögur sem hjálpa til við blóðstorknun. Segðu heilbrigðisstarfsmanninum frá því ef þú færð einhver einkenni sýkingar t.d. hita eða einkenni sem benda til fækkunar blóðflagna t.d. mar eða blæðingu.

#### Blóðgjöf

Ef þú þarft á blóðgjöf að halda þarf að taka blóðprufu áður til að finna blóðflokkinn. DARZALEX getur haft áhrif á niðurstöður blóðprufunnar. Segðu þeim sem tekur blóðprufuna frá því að þú sért að nota DARZALEX.

#### Lifrabólga B

Láttu lækinn vita ef þú hefur einhvern tíman fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Það er vegna þess að DARZALEX gæti valdið því að lifrabólgu B veiran verði virk að nýju. Læknirinn mun skoða þig með tilliti til einkenna þessarar sýkingar áður en meðferð með DARZALEX hefst, á meðan henni stendur og í einhvern tíma eftir að henni lýkur. Láttu lækinn vita strax ef þú finnur fyrir versnandi þreytu eða gulnun húðar eða augnhvítu.

#### **Börn og unglingar**

DARZALEX má ekki gefa börnum eða unglungum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að ekki er vitað hvaða áhrif lyfið mun hafa á þau.

#### **Notkun annarra lyfja samhliða DARZALEX**

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf fáanleg án lyfseðils og náttúrulyf.

#### **Meðganga**

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en DARZALEX er notað.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með þessu lyfi stendur skaltu segja læknum eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því. Þú og læknirinn munuð ákveða hvort ávinningurinn við að fá lyfið er meiri en áhættan fyrir barnið.

#### **Getnaðarvarnir**

Konur sem fá meðferð með DARZALEX eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### **Brjóstagið**

Þú og læknirinn munuð ákveða hvort ávinningurinn af brjóstagið sé meiri en áhættan fyrir barnið. Þetta er vegna þess að lyfið getur komist í móðurmjólkina og ekki er vitað hvaða áhrif það hefur á barnið.

### **Akstur og notkun véla**

Þú gætir fundið fyrir þreytu eftir að þú færð DARZALEX og það getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 15 ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð inniheldur sorbitól**

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

## **3. Hvernig nota á DARZALEX**

### **Hversu mikið er gefið**

Skammtur DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð er 1 800 mg.

DARZALEX getur verið gefið eitt sér eða ásamt öðrum lyfjum sem notuð er til meðferðar við mergæxli eða ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við léttkeðjumýlidi. DARZALEX er venjulega gefið á eftirfarandi hátt:

- einu sinni í viku fyrstu 8 vikurnar
- síðan einu sinni á 2 vikna fresti í 16 vikur
- síðan einu sinni á 4 vikna fresti eftir það ef sjúkdómurinn versnar ekki.

Þegar DARZALEX er gefið með öðrum lyfjum getur lækinn breytt tímanum á milli skammta og einnig hversu margar meðferðir þú færð.

### **Hvernig er lyfið gefið**

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér DARZALEX með inndælingu undir húð á u.þ.b. 3-5 mínútum. Það er gefið á kviðsvæði (maga), ekki á önnur svæði líkamans og ekki á svæði á kvið þar sem húðin er rauð, marín, viðkvæm, hörð eða með örum.

Ef þú finnur til meðan á inndælingunni stendur getur lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn gert hlé á inndælingunni og lokið henni síðan á öðrum stað á kviðnum.

### **Lyf gefin meðan á meðferð með DARZALEX stendur**

Þér gætu verið gefin lyf til að minnka líkurnar á að þú fái ristil.

Fyrir hverja inndælingu með DARZALEX færðu lyf sem hjálpa til við að minnka líkurnar á viðbrögðum tengdum innrennsli. Þau geta verið:

- lyf gegn ofnæmisviðbrögðum (and-histamín)
- lyf gegn bólgu (barksterar)
- lyf gegn hita (svo sem parasetamól).

Eftir hverja inndælingu með DARZALEX munu þér verða gefin lyf (eins og barksterar) til að minnka líkurnar á viðbrögðum tengdum innrennsli.

### **Einstaklingar með öndunarkvilla**

Ef þú átt við öndunarkvilla að stríða eins og astma eða lungnaþembu munu þér verða gefin lyf til innöndunar sem munu hjálpa við öndunarkvillann:

- lyf sem hjálpa við að halda öndunarvegi í lungum opnum (berkjuvíkkandi lyf)
- lyf sem minnka bólgu og ertingu í lungunum (barksterar)

### **Ef þér er gefinn stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þetta lyf. Ef svo ólíklega vill til að þú fái of mikið (of stóran skammt) mun læknirinn skoða þig með tilliti til aukaverkana.

### **Ef þú gleymir að mæta í tímann þinn til að fá DARZALEX**

Það er mjög mikilvægt að þú mætir alltaf í tímann þinn til að vera viss um að meðferðin virki. Ef þú missir af tíma skaltu fá annan eins fljótt og hægt er.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Viðbrögð tengd innrennsli**

Segðu lækninum eða hjúkrunarfræðingnum þegar í stað frá því ef þú færð eftirfarandi einkenni innan 3-4 daga eftir inndælinguna. Þú gætir þurft að fá önnur lyf eða þá að gera verður hlé á inndælingunni eða stöðva hana.

Þessi viðbrögð eru m.a.:

Mjög algeng (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- kuldaþrollur
- særindi í hálsi, hósti
- ógleði
- uppköst
- kláði í nefi, nefrennsli eða stífla
- mæði eða aðrir öndunarerfiðleikar.

Algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- óþægindi fyrir brjósti
- sundl eða svimi (lágþrýstingur)
- kláði
- hvæsandi öndun.

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 1 000 einstaklingum):

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta m.a. verið þroti í andliti, vörum, munni, tungu eða hálsi, erfiðleikar við að kyngja eða anda eða útbrot með kláða (ofsakláði). Sjá kafla 2.

Ef þú færð einhver af ofangreindum viðbrögðum tengdum innrennsli skaltu þegar í stað segja lækninum eða hjúkrunarfræðingnum frá því.

### **Viðbrögð á stungustað**

Húðviðbrögð við eða nálægt stungustað (staðbundin) eru m.a. viðbrögð á stungustað sem geta komið fram með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð. Þessi viðbrögð eru algeng (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum). Einkenni á stungustað geta m.a. verið roði í húð, kláði, þroti, verkur, mar, útbrot, blæðing.

### **Aðrar aukaverkanir**

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af 10 einstaklingum):

- hiti
- mikil þreyta
- niðurgangur
- hægðatregða
- minnkuð matarlyst
- svefnerfiðleikar

- höfuðverkur
- taugaskemmdir sem geta valdið náladofa, dofa eða verkjum
- útbrot
- vöðvakrampi
- liðverkir
- þroti á höndum, ökklum eða fótum
- þróttleysi
- bakverkur
- lungnabólga
- berkjubólga
- sýkingar í öndunarvegi – svo sem nefi, skútum eða hálsi
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna sem flytja súrefni í blóðinu (blóðleysi)
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna sem hjálpa við að verjast sýkingum (daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítfrumnafæð)
- lítill fjöldi tegundar blóðfrumna sem eru kallaðar blóðflögur og hjálpa við storknun blóðs (blóðflagnafæð)

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum):

- óreglulegur hjartsláttur (gáttatif)
- vökvasöfnun í lungum sem veldur mæði
- þvægfærasýking
- verulegar sýkingar víða í líkamanum (sýklasótt)
- vessapurð
- hátt blóðsykursgildi
- lágt blóðkalsíumgildi
- sundl
- yfirlið
- vöðvaverkur í brjósti
- flensa
- kuldaþrollur
- kláði
- óvenjuleg tilfinning í húð (eins og náladofi eða eins og eitthvað skríði á húðinni)
- brisbólga
- hár blóðþrýstingur

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum):

- bólgin lifur (lifrabólga)
- tegund herpes veirusýkingar (stórfrumuveirusýking)

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á DARZALEX

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð verður geymt á sjúkrahúsinu eða læknastofunni.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsmaðurinn sem gefur þér lyfið mun sjá um að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### DARZALEX inniheldur

- Virka innihaldsefnið er daratumumab. Einn ml af lausn inniheldur 120 mg daratumumab. Hvert 15 ml hettuglas með lausn inniheldur 1 800 mg af daratumumabi.
- Önnur innihaldsefni eru raðbrigða manna hýalúróníðasi (rHuPH20), L-histidín, L-histidín hýdróklóríð einhýdrat, L-methionín, polysorbat 20, sorbitól (E420) og vatn fyrir stungulyf (sjá „DARZALEX inniheldur natríum og sorbitól“ í kafla 2).

### Lýsing á útliti DARZALEX og pakkningastærðir

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er litlaus til gulur vökvi.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er fínanlegt í öskju sem inniheldur 1 einnota hettuglas úr gleri.

### Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

### Framleiðandi

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

NL-2333 CB Leiden

Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

### Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

### Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.**

## Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Heilbrigðisstarfsmaður á að sjá um gjöf DARZALEX stungulyfs til inndælingar undir húð.

Til þess að forðast mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða hvað stendur á hettuglasinu til þess að tryggja að um rétt lyfjaform og réttan styrkleika sé að ræða (til notkunar í bláæð eða undir húð) og að sjúklingurinn fái ávísaðan skammt. DARZALEX stungulyf, lausn á eingöngu að gefa með inndælingu undir húð, í tilgreindum skammti. DARZALEX til notkunar undir húð á ekki að nota í bláæð.

DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er einnota og er tilbúið til notkunar.

- DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð er samrýmanlegt polypropyleni eða polyethyleni sem er efni í sprautum; polypropyleni, polyethyleni eða polyvínýlklóríði (PVC) innrennslisettum til notkunar undir húð og ryðfríu stáli sem er í yfirfærslu- og inndælingarnálum.
- DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á að vera tær til ópallýsandi, litlaus eða gul lausn. Notið ekki ef lausnin inniheldur ógegensæjar agnir, er mislit eða inniheldur aðrar aðskotaagnir.
- Takið hettuglasið með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð úr kæli (2°C–8°C) og látið ná jafnvægi við stofuhita (15°C–30°C). Órofið hettuglasið má geyma við stofuhita og venjulega lýsingu í að hámarki 24 klst. í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Geymið fjarri beinu sólarljósi. Má ekki hrista.
- Undirbúið skammtasprautuna við gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.
- Til að koma í veg fyrir að nálin stíflist á að festa sprautunálina eða innrennslisettið sem ætlað er til gjafar undir húð við sprautuna strax fyrir inndælinguna.

### Geymsla tilbúinnar sprautu

- Ef sprautan með DARZALEX er ekki notuð strax má geyma DARZALEX lausnina í allt að 4 klst. við stofuhita og venjulega lýsingu.

### Lyfjagjöf

- Gefið 15 ml af DARZALEX stungulyfi með inndælingu undir húð í kvið u.þ.b. 7,5 cm hægra eða vinstra megin við nafla á u.þ.b. 3-5 mínútum. Ekki gefa DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á öðrum stöðum líkamans þar sem engar upplýsingar liggja fyrir.
- Skipta á um stungustaði til þess að ná sem bestum árangri.
- DARZALEX stungulyf til inndælingar undir húð á aldrei að gefa á staði þar sem húðin er rauð, marín, viðkvæm, hörð eða þar sem örmyndun er.
- Gerið hlé eða hægið á inndælingunni ef sjúklingurinn finnur til. Ef sársaukinn minnkar ekki þótt hægt sé á inndælingunni má finna annan inndælingarstað hinum megin á kviðnum til að gefa það sem eftir er af skammtinum.
- Meðan á meðferð með DARZALEX stungulyfi til inndælingar undir húð stendur á ekki að gefa önnur lyf undir húð á sama stað og DARZALEX.
- Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.