



DARZALEX[®]

daratumumab

concentrate for solution for infusion

PRAKTISCHE GIDS

INHOUDSOPGAVE

1. INTRODUCTIE

- Indicaties
- Medische noodzaak
- Werkingsmechanisme

2. PRAKTISCH

- **Behandelschema's**
 - Darzalex + Vd
 - Darzalex + Rd
 - Darzalex monotherapie
- **Toediening**
 - Infusiesnelheid
 - Toedieningssets
 - Verwijderen van de infusie na gebruik
 - Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus
- **Bijzondere populaties**
- **Bereiding en dosering**
- **Bewaarcondities**
 - Houdbaarheidstermijn
 - Bewaring na verdunning

3. BIJWERKINGEN EN INTERFERENTIES

- Veiligheid
- IRR's: infusiegerelateerde reacties
- IRR management
- Vruchtbaarheid, anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding
- Interferentie met bloedcompatibiliteitstesten
- Serologische responsbeoordeling

4. NOTITIES

5. REFERENTIES

1. INTRODUCTIE

INDICATIES

Darzalex® (daratumumab) is geïndiceerd:¹

- in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad.
- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie de voorgaande behandeling bestond uit een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

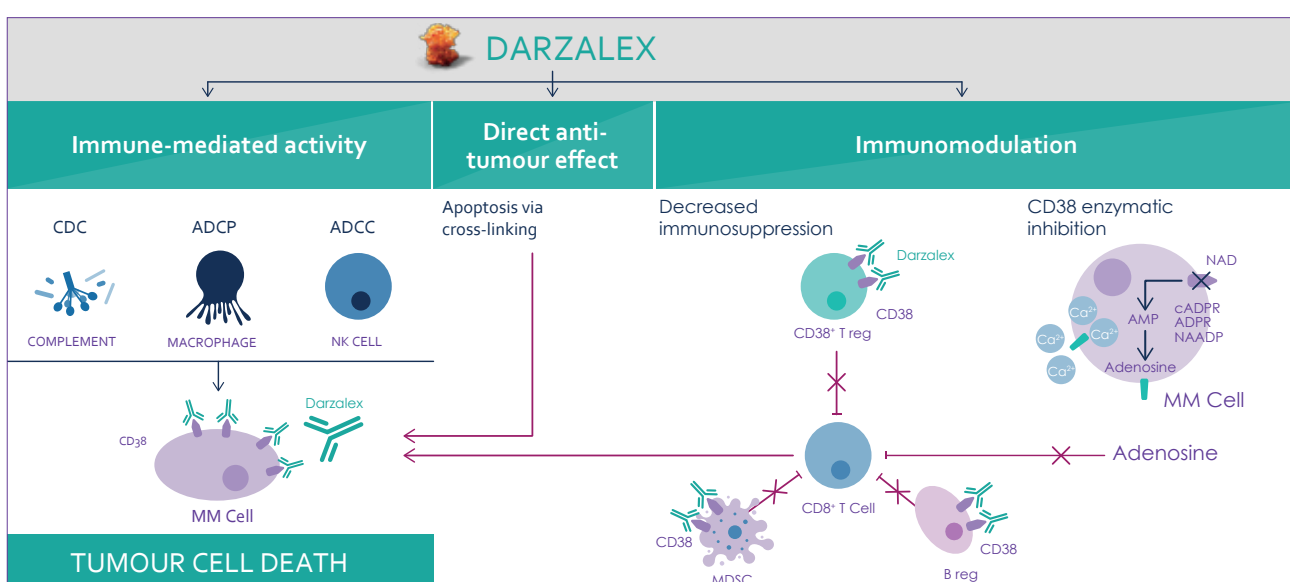
MEDISCHE NOODZAAK

Multipel myeloom blijft vooralsnog een ongeneeslijke ziekte die moeilijk te behandelen kan zijn.²³ De onderliggende genetische heterogeniteit maakt de behandeling een grote uitdaging en terugval is onvermijdelijk.

Patiënten die refractair zijn voor zowel proteasoomremmers (PI's) als immunomodulerende middelen (IMiD's) hebben een slechte prognose, met een geschatte mediane totale overleving van 5 tot 9 maanden.^{6,7,20,21}

WERKINGSMECHANISME

Darzalex is het eerste en enige goedgekeurde volledig humaan IgG1κ monoklonaal antilichaam dat bindt aan CD38-expresserende cellen en daardoor celdood induceert via directe en indirecte mechanismen.^{1-7,22}



ADCC: Antibody dependant cell-mediated cytotoxicity;
ADCP: Antibody dependant cell-mediated phagocytosis;
ADPR: Adenosine diphosphoribose;
AMP: Adenosine monophosphate;
B reg: Regulator B cell;
cADPR: Cyclic adenosine diphosphoribose;

CDC: Complement dependant cytotoxicity;
MDSC: Myeloid-derived suppressor cells;
MM: Multiple Myeloma;
NAADP: Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate;
NAD: Nicotinamide adenine dinucleotide;
NK: Natural killer cell; **T reg:** Regulator T cell.

 **DARZALEX®**
daratumumab
concentrate for solution for infusion

2. PRAKTISCH

1. BEHANDELSHEMA'S
2. TOEDIENING
3. BIJZONDERE POPULATIES
4. BEREIDING EN DOSERING
5. BEWAARCONDITIES

DARZALEX BEHANDELSHEMA'S EN BIJHORENDE PRE- EN POST-INFUSIE MEDICATIE ¹

Darzalex + Vd - cycli van 3 weken

Darzalex (daratumumab)

D 16 mg/kg IV
 Cyclus 1-3: dagen 1, 8, 15
 Cyclus 4-8: dag 1
 Cyclus 9+ : elke 4 weken tot ziekteprogressie

V (Velcade)

V 1,3 mg/m² SC/IV
 Cycli 1-8: Dagen 1, 4, 8, 11

d (dexamethasone)

d 20 mg* PO/IV
 Cycli 1-8: Dagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12

Belangrijk:

Ter preventie van IRR's dient er bij elke Darzalex-infusie gebruik gemaakt te worden van:

1. Pre-infusie medicatie, 1 tot 3 uur voor elke infusie:

- **Corticosteroïde:** 20 mg dexamethasone IV/PO of equivalent
- **Anti-histaminicum;** bv. 25-50 mg difenhydramine IV/PO of equivalent
- **Antipyretica** bv. 650-1000 mg paracetamol PO

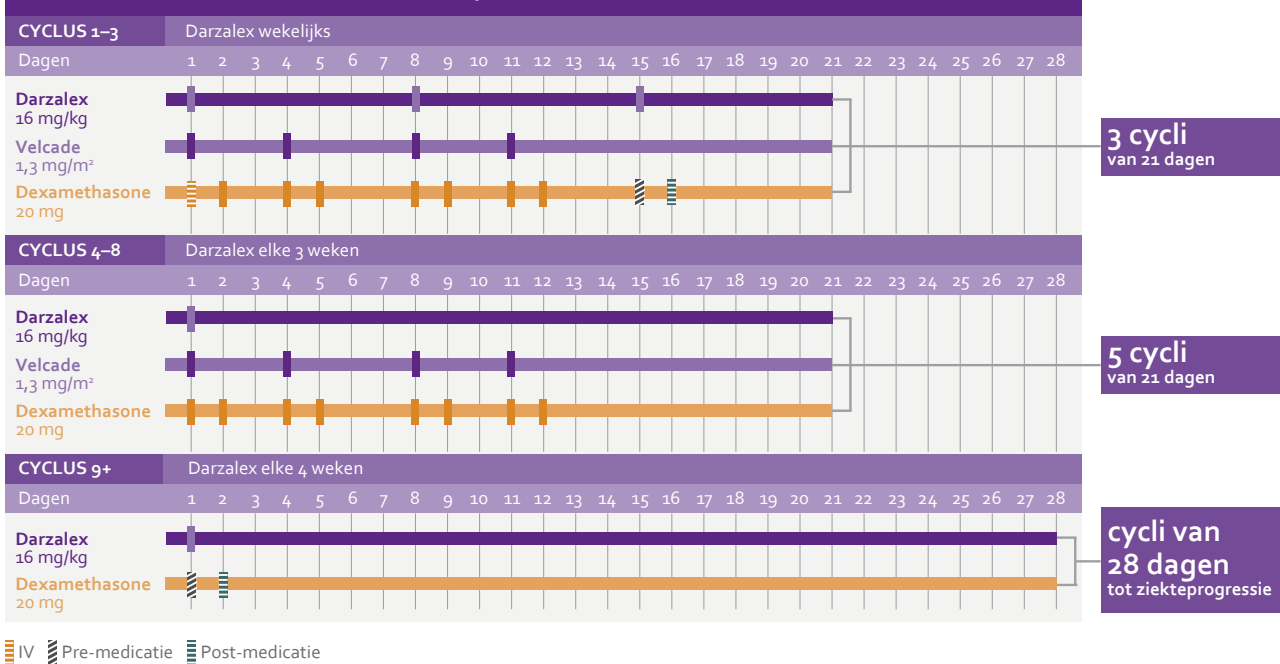
2. Post-infusie medicatie:

- **Corticosteroïde:** Indien dexamethasone niet gegeven wordt in het kader van een achtergrondbehandeling, gebruik dan 20 mg methylprednisolon PO of equivalent
- **I.g.v. COPD/astma:** Overweeg aanvullende post-infusie medicatie zoals bronchodilatoren en inhalatiesteroïden. Indien de patiënt na de eerste 4 infusies geen ernstige IRR's heeft ervaren, mag deze inhalatiemedicatie worden stopgezet.

*Houd er rekening mee dat, indien de dosis dexamethasone naar 20 mg/week verlaagd dient te worden (bv. in geval van BMI <18,5, leeftijd >75 jaar, slecht gecontroleerde diabetes mellitus), ook de pre- en post-infusie medicatie aangepast dient te worden (zie Darzalex monotherapie schema voor alternatieve pre- en post-infusie corticosteroïdale medicatie).

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Behandelschema Darzalex + Velcade / Dexamethasone



In geval van een gemiste Darzalex dosis, dient deze zo snel mogelijk te worden toegediend. Het behandelingschema dient dusdanig te worden aangepast zodat het behandelingsinterval gelijk blijft.

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden. Deze behandeling dient **binnen de week te worden geïnitieerd na de start met Darzalex** en voortgezet tot 3 maanden na de laatste infusie.



Darzalex + Rd - cycli van 4 weken

Darzalex (daratumumab)

D 16 mg/kg IV
 Cyclus 1-2 : dagen 1, 8, 15, 22
 Cyclus 3-6: dagen 1, 15
 Cyclus 7+: elke 4 weken tot ziekteprogressie

R (lenalidomide)

R 25 mg PO
 Dag 1-21 van elke cyclus tot ziekteprogressie

d (dexamethasone)

d 40 mg* PO/IV
 Wekelijks tot ziekteprogressie

Belangrijk:

Ter preventie van IRR's dient er bij elke Darzalex-infusie gebruik gemaakt te worden van:

1. Pre-infusie medicatie, 1 tot 3 uur voor elke infusie:

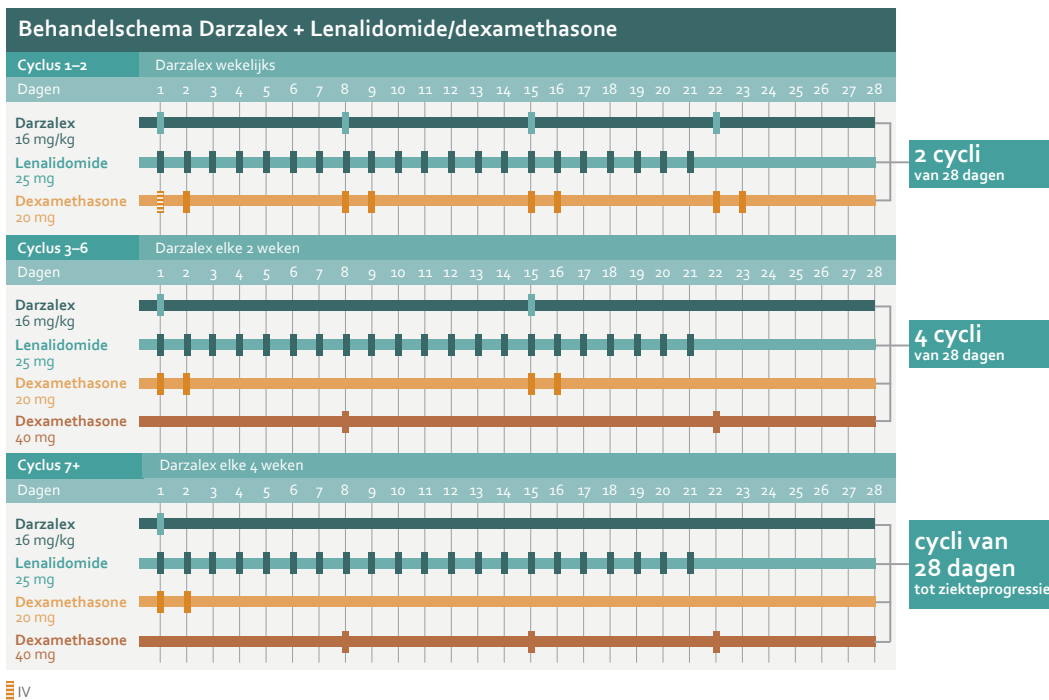
- Corticosteroïde: 20 mg dexamethasone IV/PO of equivalent
- Anti-histaminicum: bv. 25-50 mg difenhydramine IV/PO of equivalent
- Antipyretica: bv. 650-1000 mg paracetamol PO

2. Post-infusie medicatie:

- Corticosteroïde: bv. 20 mg dexamethasone*. Indien dexamethasone niet mogelijk: bv. 20mg methylprednisolon PO of equivalent
- I.g.v. COPD/astma: Overweeg aanvullende post-infusie medicatie zoals bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden. Indien de patiënt na de eerste 4 infusies geen ernstige IRR's heeft ervaren, mag deze inhalatiemedicatie worden stopgezet.

*Houd er rekening mee dat, indien de dosis dexamethasone naar 20 mg/week verlaagd dient te worden (bv. in geval van BMI <18,5, leeftijd >75 jaar, slecht gecontroleerde diabetes mellitus), ook de pre- en post-infusie medicatie aangepast dient te worden (zie Darzalex monotherapie schema voor alternatieve pre- en post-infusie corticosteroïdale medicatie).

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease



In geval van een gemiste Darzalex dosis, dient deze zo snel mogelijk te worden toegediend. Het behandelingschema dient dusdanig te worden aangepast zodat het behandelingsinterval gelijk blijft.

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden. Deze behandeling dient binnen de week te worden geïnitieerd na de start met Darzalex en voortgezet tot 3 maanden na de laatste infusie.

Darzalex monotherapie - cycli van 4 weken

Darzalex (daratumumab)

D 16 mg/kg IV

Cyclus 1-2 : dagen 1, 8, 15, 22

Cyclus 3-6: dagen 1, 15

Cyclus 7+: elke 4 weken tot ziekteprogressie

Belangrijk:

Ter preventie van IRR's dient er bij elke Darzalex-infusie gebruik gemaakt te worden van

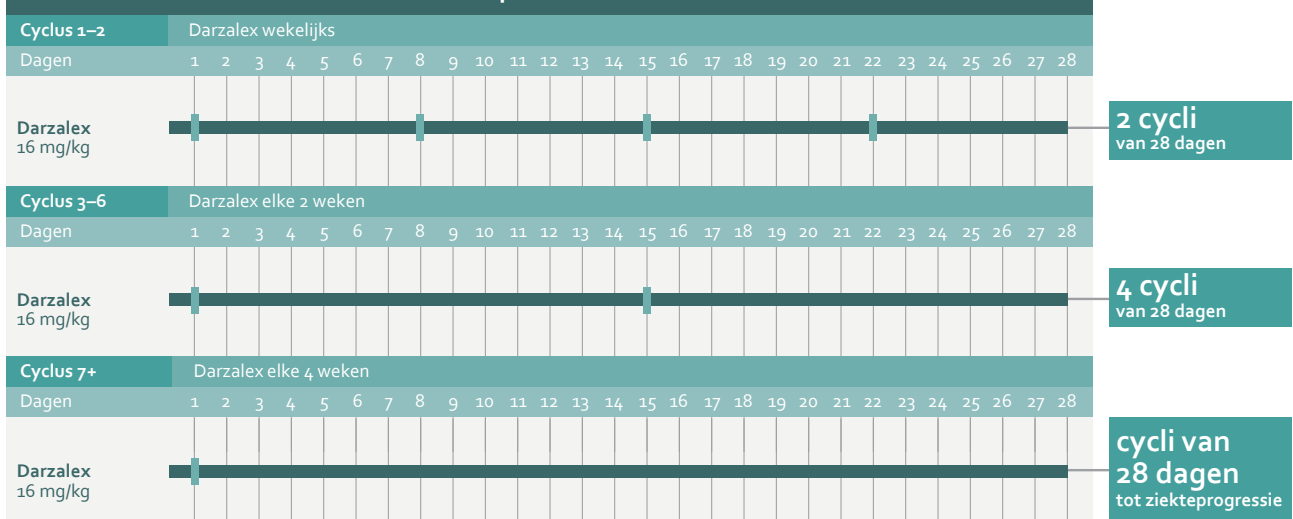
1. Pre-infusie medicatie, 1 tot 3 uur voor elke infusie:

- **Corticosteroïde:** bv. 100 mg methylprednisolon IV of equivalent. Na de tweede infusie kan de dosis van het corticosteroïde worden verlaagd. bv. 60 mg methylprednisolon IV.
- **Anti-histaminicum:** bv. 25-50 mg difenhydramine IV/PO of equivalent
- **Antipyretica:** bv. 650-1000 mg paracetamol PO

2. Post-infusie medicatie, op dag 1 en 2 na de infusie:

- **Corticosteroïde:** bv. 20 mg methylprednisolon PO of equivalent
- **Bij patiënten met COPD/astma:** Overweeg aanvullende post-infusie medicatie zoals bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden. Indien de patiënt na de eerste 4 infusies geen ernstige IRR's heeft ervaren, mag deze inhalatiemedicatie worden stopgezet.

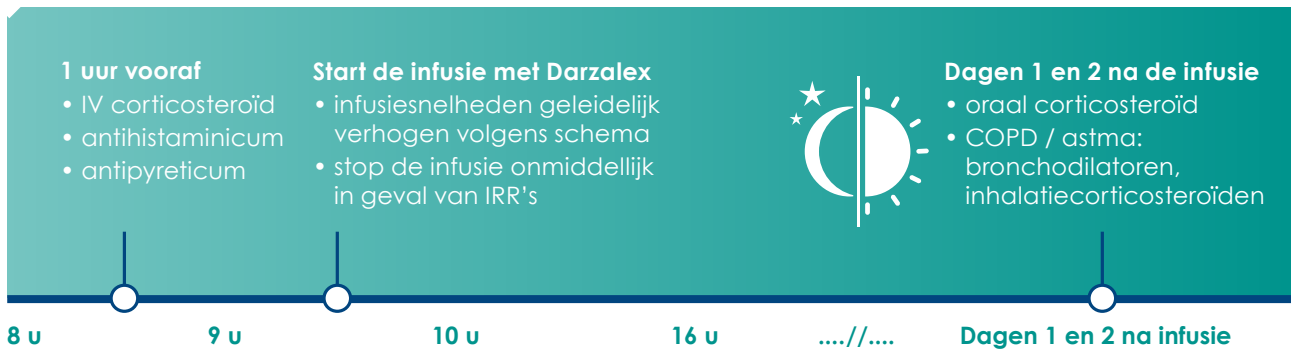
Behandelschema Darzalex monotherapie



In geval van een gemiste Darzalex dosis, dient deze zo snel mogelijk te worden toegediend. Het behandelingschema dient dusdanig te worden aangepast zodat het behandelingsinterval gelijk blijft.

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden. Deze behandeling dient **binnen de week te worden geïnitieerd na de start met Darzalex** en voortgezet tot 3 maanden na de laatste infusie.

TOEDIENING¹



Darzalex dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De juiste medische ondersteuning dient beschikbaar te zijn om IRR's te behandelen als ze zich voordoen.

Schema infusiesnelheid

Eerste infusie	1000 ml	50 ml/uur	50 ml/uur elk uur	200 ml/uur
Tweede infusie^a	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur elk uur	200 ml/uur
Volgende infusies^b	500 ml	100 ml/uur	50 ml/uur elk uur	200 ml/uur

a Gewijzigde snelheden mogen alleen worden gebruikt als de eerste infusie van Darzalex goed werd verdragen, zoals bepaald door een afwezigheid van \geq Graad 1 IRR's in de eerste 3 uur.

b Gewijzigde snelheden mogen alleen worden gebruikt als de eerste 2 infusies van Darzalex goed werden verdragen, zoals bepaald door een afwezigheid van \geq Graad 1 IRR's bij een definitieve infusiesnelheid van \geq 100 ml/u.

- De 1^e infusie duurt 7 á 8 uur, de daaropvolgende infusies duren gemiddeld 3 á 4 uur
- Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid dient te worden overwogen indien de vorige infusie van Darzalex goed verdragen is zoals in de tabel hierboven gedefinieerd.

Toedieningssets

Dien de verdunde oplossing toe via een IV infusieset uitgerust met een mechanische pomp en met een in-line, steriele, niet-pyrogene, polyethersulfon (PES) filter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,2 micrometer).

Darzalex niet samen met andere stoffen toedienen via dezelfde IV-lijn.

Verwijderen van de infusie na gebruik

Bewaar het ongebruikte deel van de infusieoplossing niet voor hergebruik.

Ongebruikt product of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden.

Deze behandeling dient binnen de week te worden geïnitieerd na de start met Darzalex en voortgezet tot 3 maanden na de laatste infusie.

BIJZONDERE POPULATIES¹

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar Darzalex bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar Darzalex bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatie-farmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Darzalex bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Patiënten met een natriumdieet

Elke 5 ml en 20 ml flacon Darzalex bevat respectievelijk 0,4 mmol en 1,6 mmol (9,3 mg en 37,3 mg) natrium. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

BEREIDING EN DOSERING¹

1. Flacons



Er zijn twee verschillende formaten beschikbaar van Darzalex-concentraat (20 mg/ml) voor oplossing voor intraveneuze infusie:

5 ml flacon: elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 100 mg Darzalex.



20 ml flacon: elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 400 mg Darzalex.



2. Bereken de totale dosis per infuus - de dosis Darzalex is 16 mg/kg



Bereken de totale dosis (mg), het vereiste totale volume (ml) van de Darzalex-oplossing en het aantal benodigde injectieflacons op basis van het gewicht van de patiënt.

Bijvoorbeeld, bij een patiënt van 80 kg:

Darzalex dosering in mg: $16 \text{ mg/kg} \times 80 \text{ kg} = 1280 \text{ mg}$.

Voor deze patiënt is de Darzalex volumeberekening: $1280 \text{ mg} / 20 \text{ mg/ml} = 64 \text{ ml}$.

We kunnen 3 x 20 ml flacons plus 4 ml van één 5 ml flacon toedienen.

3. Controleer of de Darzalex-oplossing kleurloos tot geel is



Niet gebruiken als u ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes ziet.

 **DARZALEX**[®]
daratumumab
concentrate for solution for infusion

4. Neem een infusiezak met 0,9% natriumchloride (NaCl)



Infusiezakken moeten zijn vervaardigd uit polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefineblend (PP + PE).

Het verdunningsvolume (1000 ml of 500 ml) is afhankelijk van het toedieningsschema en het optreden van infusiegerelateerde reacties in de vorige infusies van de patiënt. Voor de infusiesnelheid verwijzen wij u naar de sectie "Toediening".

5. Neem, met behulp van aseptische techniek, een volume van 0,9% NaCl uit de infusiezak dat gelijk is aan het benodigde volume Darzalex –oplossing



In het genoemde voorbeeld, 64 ml van 0,9% NaCl uit de infusiezak wegnemen.

6. Injecteer de Darzalex-oplossing in de zak via de injectiepoort



In het genoemde voorbeeld, 64 ml van Darzalex aan de infusiezak toevoegen.

7. Keer de infusiezak voorzichtig om, om de oplossing te mengen



Niet schudden.

8. Inspecteer parenterale geneesmiddelen vóór de toediening altijd visueel op deeltjes en/of verkleuring



De verdunde oplossing kan kleine, doorschijnend tot witte eiwitachtige deeltjes bevatten, omdat Darzalex een eiwit is. Niet gebruiken als u zichtbare ondoorzichtige deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes waarneemt.

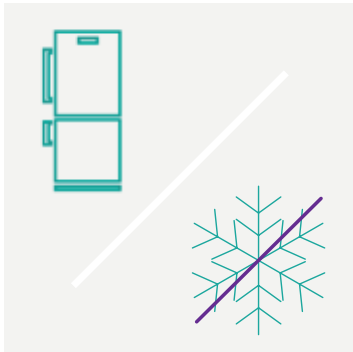
9. Na verdunning kan de infusiezak worden bewaard tot 24 uur in gekoelde omstandigheden (2 °C tot 8 °C) en beschermd tegen licht.



Nadat de infusiezak op kamertemperatuur is gekomen, moet de Darzalex-oplossing onmiddellijk worden gebruikt omdat ze geen conserveringsmiddel bevat. De verdunde oplossing moet worden toegediend binnen de 15 uur (inclusief infusietijd) bij kamertemperatuur (15°C-25°C) en kamerlicht.

BEWAARCONDITIES¹

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C)
Niet invriezen



Bewaar in de originele verpakking
ter bescherming tegen licht



Houdbaarheidstermijn¹

De houdbaarheid voor ongeopende flacons is 24 maanden.

Bewaring na verdunning¹

- Na verdunning dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de flacon niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en condities voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Dit mag niet langer dan 24 uur zijn in gekoelde omstandigheden (2 °C tot 8 °C) en beschermd tegen licht.
- Nadat de infusiezak op kamertemperatuur is gekomen, moet de Darzalex-oplossing onmiddellijk worden gebruikt omdat ze geen conserveringsmiddel bevat.
- De infusie moet binnen de 15 uur worden voltooid.

3. BIJWERKINGEN EN INTERFERENTIES

1. VEILIGHEID
2. IRR'S: INFUSIEGERELATEERDE REACTIES
3. IRR MANAGEMENT
4. VRUCHTBAARHEID, ANTICONCEPTIE,
ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING
5. INTERFERENTIE MET BLOEDCOMPATIBILITEITSTESTEN
6. SEROLOGISCHE RESPONSBEOORDELING

VEILIGHEID

Samenvatting bijwerkingenprofiel¹

Gecombineerde populatie (mono- en combinatietherapie; n = 820)¹

- De vaakst voorkomende bijwerkingen (>20%) waren infusiegerelateerde reacties, vermoeidheid, nausea, diarree, spierspasmen, pyrexie, hoesten, dyspneu, neutropenie, trombocytopenie en bovensteluchtweginfectie.
- Daarnaast werden perifeer oedeem en perifere sensorische neuropathie vaak gemeld in combinatie met bortezomib.
- Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bovensteluchtweginfectie, griep, pyrexie, diarree en atriale fibrillatie.
- Darzalex heeft geen bekende contra-indicaties, behalve overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen¹

Infecties

Bij patiënten die werden behandeld met een Darzalex-combinatietherapie zijn infecties van graad 3 of 4 gemeld (Dvd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%). Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige (graad 3 of 4) infectie bij alle studies. Stopzetten van de behandeling werd gemeld bij 2% tot 5% van de patiënten. Fatale infecties, voornamelijk door pneumonie en sepsis, werden gemeld bij 0,8% tot 2% van de patiënten over alle studies.

Neutropenie/thrombocytopenie

Darzalex kan neutropenie en thrombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren. Controleer tijdens de behandeling regelmatig het volledige bloedbeeld volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Controleer patiënten met neutropenie op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling op te schorten totdat het bloedbeeld is hersteld. Het wordt afgeraden de dosis van Darzalex te verlagen. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren.

IRR's: INFUSIEGERELATEERDE REACTIES

Symptomen van een IRR

Veel voorkomende symptomen waren neusverstopping, hoesten, koude rillingen, keelirritatie, braken en nausea.

Ernstige (graad 3) IRR's waren bronchospasme, dyspneu, larynxoedeem, longoedeem, hypoxie en hypertensie.

Darzalex gerelateerde IRR's zijn klinisch beheersbaar ^{1,7}

Gecombineerde populatie (mono- en combinatietherapie; n = 820)¹

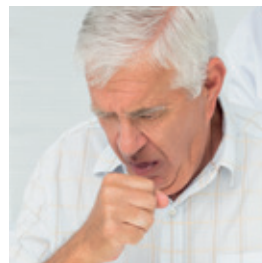
- Bij ongeveer de helft (48%) van de behandelde patiënten werden IRR's gemeld
- De meeste IRR's traden op bij de eerste infusie (46%), bij de tweede infusie 2% en bij de volgende infusies 3%
- De meeste IRR's betroffen graad 1 of 2
- Bij minder dan 1% van de patiënten trad een infusiegerelateerde reactie van graad 3 op bij de tweede infusie of volgende infusies
- Patiënten dienen pre- en postmedicatie te krijgen om het risico op IRR's te verlagen*

*Voor meer informatie:

- Zie "IRR Management" op de volgende pagina
- Zie sectie "Pre-en post-infusie medicatie" onder het tabblad "Praktisch"

IRR MANAGEMENT

Acties zodra een IRR zich voordoet



Ongeacht de graad/ernst van de IRR, onderbreek onmiddellijk de infusie van Darzalex, en behandel de symptomen indien nodig.

Neem onmiddellijk aanvullende ondersteunende maatregelen volgens de lokale richtlijnen en de beste klinische praktijk, bestaande uit maar niet beperkt tot:

- IV zoutoplossing
- IV antihistaminica en IV corticosteroiden
- zuurstof
- bronchodilatoren

Voor meer informatie: Zie sectie "Pre-en post-infusie medicatie" onder het tabblad "Praktisch".



Beoordeling ernst IRR's en aanbevolen acties¹

Graad 1/2 - licht tot matig

Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, de infusie hervatten met niet meer dan de helft van de snelheid waarbij de IRR zich heeft voorgedaan.

Indien de patiënt geen verdere IRR-symptomen ervaart, kan het verhogen van de infusiesnelheid worden hervat volgens de gepaste verhogingen en intervallen.*

Graad 3 – ernstig

Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, kan overwogen worden de infusie te hervatten, met niet meer dan de helft van de snelheid waarbij de reactie zich had voorgedaan.

Indien de patiënt geen verdere symptomen vertoont, kan het verhogen van de infusiesnelheid worden hervat volgens de gepaste verhogingen en intervallen.*

Indien opnieuw symptomen van graad 3 optreden, dient de bovenstaande procedure te worden herhaald. Stop de behandeling met Darzalex permanent indien er drie keer een infusiegerelateerde reactie van graad 3 of hoger is opgetreden.

Graad 4 – levensbedreigend

De behandeling met Darzalex permanent stopzetten.

In de meeste gevallen werd de infusie hervat nadat de symptomen verdwenen waren en keerden IRR's niet terug.⁹

* zie "Schema infusiesnelheid" onder tabblad "Praktisch"

Vruchtbaarheid¹

Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van Darzalex op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw.

Anticonceptie¹

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met Darzalex.

Zwangerschap¹

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij dieren of bij mensen om het risico van gebruik van Darzalex tijdens de zwangerschap te beoordelen. Van monoklonale IgG₁-antilichamen is bekend dat ze na het eerste trimester van de zwangerschap de placenta passeren. Darzalex mag bijgevolg niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij wordt geoordeeld dat het voordeel van de behandeling voor de vrouw opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Indien de patiënt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel zwanger wordt, moet zij op de hoogte worden gebracht van het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding¹

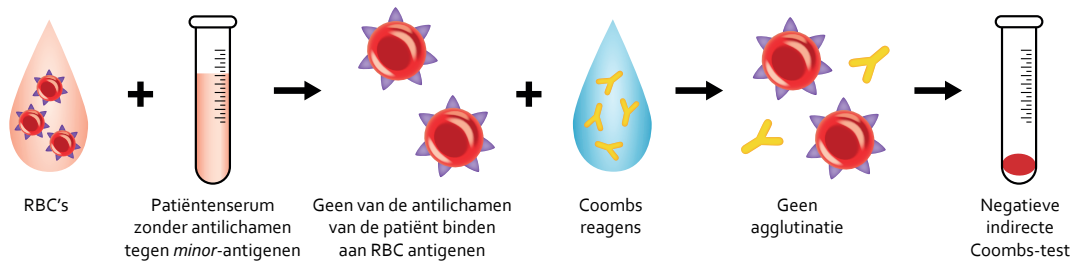
Het is niet bekend of Darzalex bij de mens of bij dieren in de melk wordt uitgescheiden. Maternale IgG wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens, maar er komen geen significante hoeveelheden bij de pasgeborene in de bloedsomloop omdat de immunoglobulinen worden afgebroken in het maag-darmkanaal en niet worden geabsorbeerd. Het effect van Darzalex op pasgeborenen is niet bekend. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Darzalex moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

INTERFERENTIE MET BLOEDCOMPATIBILITEITSTESTEN

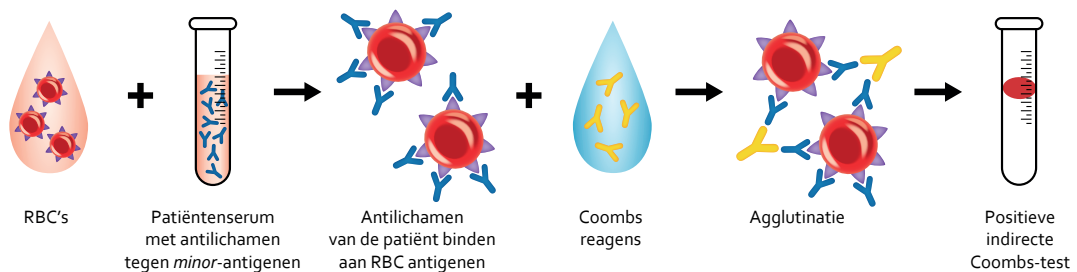
Darzalex kan resulteren in een vals-positieve indirecte Coombs-test

- Darzalex bindt aan CD38¹¹, een eiwit dat op lage niveaus tot expressie wordt gebracht op rode bloedcellen (RBC's).¹²⁻¹⁴
- De binding van Darzalex aan RBC's verstoort bloedcompatibiliteitstesten, waaronder de anti-lichaamscreening- en kruisproeftesten¹¹ (beide indirecte Coombs-test) die tot de routineopwerking vóór transfusie behoren.
- Darzalex interfereert niet met de identificatie van ABO/RhD-antigenen.¹¹

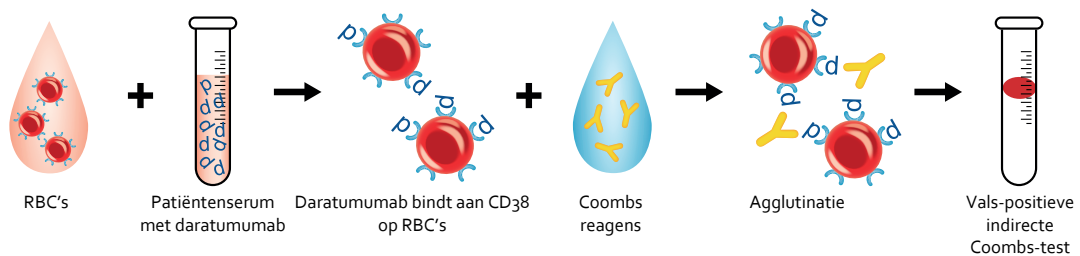
Typische negatieve indirecte Coombs test



Typische positieve indirecte Coombs test



Typische indirecte Coombs test bij een met Darzalex behandelde patiënt








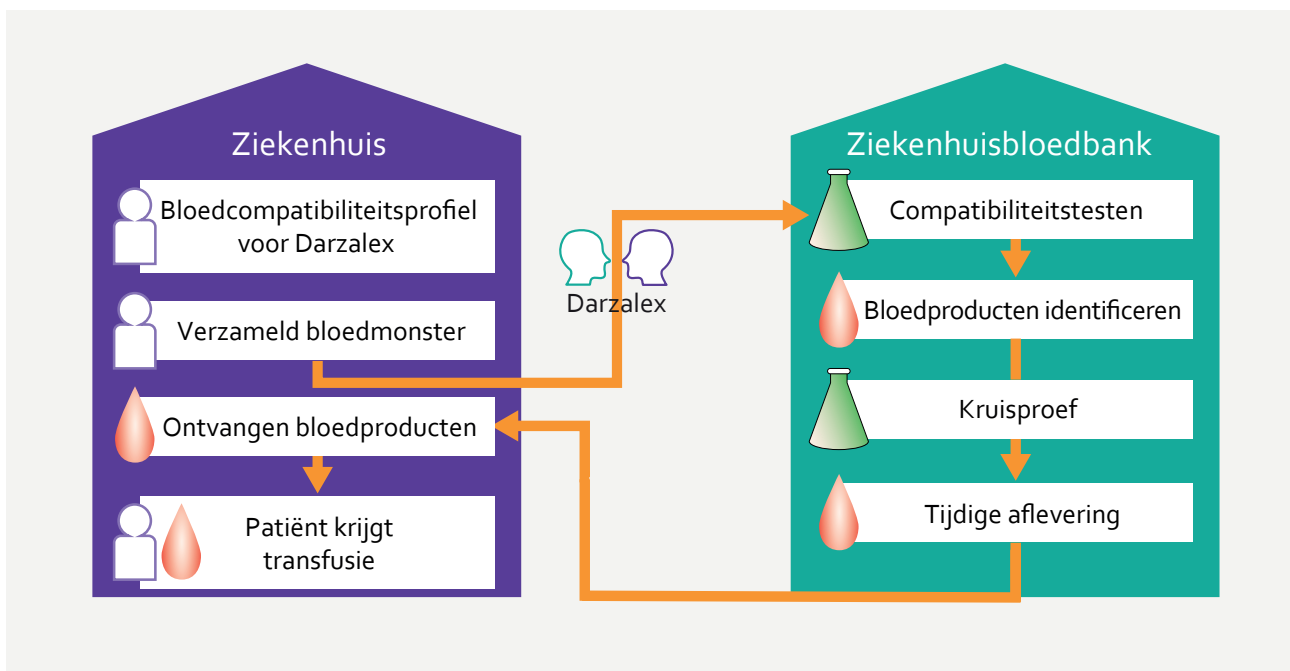
Desalniettemin kunnen bloedcompatibiliteitstesten nog altijd worden uitgevoerd bij met Darzalex behandelde patiënten vóór transfusie op basis van protocollen die te vinden zijn in de literatuur^{11,15} of met genotypering.¹⁶

 **DARZALEX**[®]
daratumumab
concentrate for solution for infusion

Wat te doen in geval van bloedtransfusies

Veiligheid garanderen bij transfusies:

-  Typeer & Screen patiënten vóór daratumumab behandeling. Informeer de bloedbank dat uw patiënt een behandeling met daratumumab heeft gekregen, die interfereert met indirecte antiglobulinetesten.
-  Verzeker dat het bloedmonster van uw patiënt wordt geïdentificeerd als daratumumab bevattend.
-  Controleer grondig uitstaande opdrachten voor transfusies als uw patiënt het afgelopen jaar is behandeld met daratumumab.
-  Zorg dat patiënten een patiëntenwaarschuwingskaart voor daratumumab krijgen en geef – indien beschikbaar – het compatibiliteitsprofiel van uw patiënt van vóór de behandeling met daratumumab door aan de bloedbank.
-  Wanneer uw patiënt ook nog door andere medisch beroepsbeoefenaren behandeld wordt, vraag uw patiënt om hen te vertellen over het gebruik van daratumumab en de patiëntenwaarschuwingskaart te laten zien, met name voorafgaand aan een transfusie.



Interferentie met de indirecte Coombs-test is klinisch beheersbaar

Tot op heden werd geen klinisch significante hemolyse waargenomen bij patiënten die Darzalex krijgen. Er zijn ook geen transfusiereacties opgetreden bij patiënten die RBC en bloedtransfusies nodig hadden.

Als een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank.¹⁵

Wanneer de behandeling met Darzalex wordt stopgezet, kan panagglutinatie aanhouden. De duur van dit effect verschilt van patiënt tot patiënt, maar kan tot 6 maanden na de laatste infusie met Darzalex aanhouden.¹⁵

SEROLOGISCHE RESPONSBEOORDELING

Darzalex kan interfereren met serologische responsbeoordeling¹

Monoklonale antilichamen hebben therapeutische werkzaamheid in een aantal tumoren aangetoond, maar ze kunnen interfereren met de interpretatie van serumproteïne elektroforese (SPEP) en immunofixatie (IFE).^{17,18}

Omdat het immunoglobulines zijn, kunnen antilichamen worden gedetecteerd door SPEP en IFE en kunnen ze co-migreren met endogeen M-proteïne in een subgroep van patiënten waarvan de kwaadaardige plasmacellen een M-proteïne van hetzelfde isotype uitscheiden.

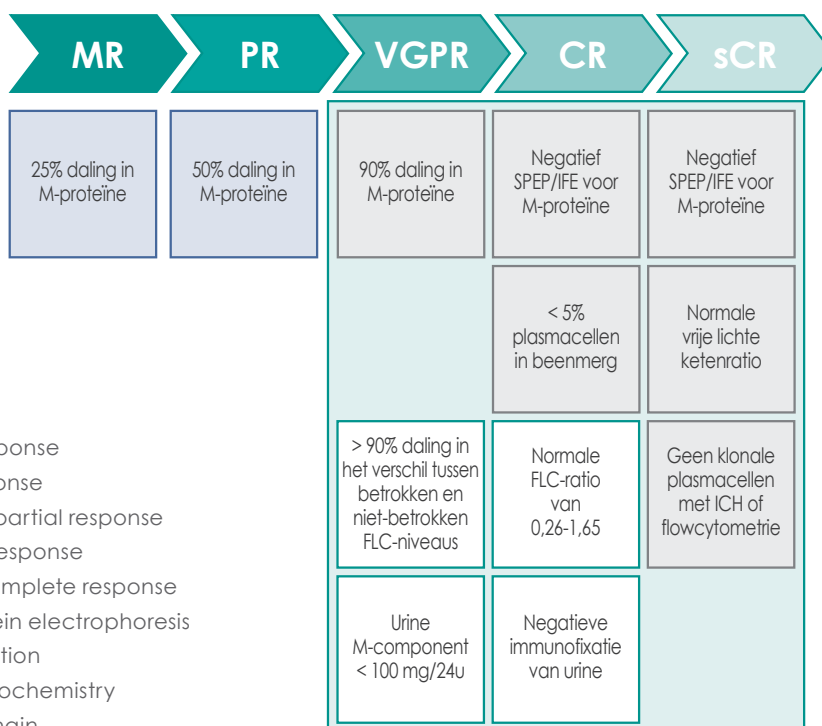
Darzalex kan interfereren met de serologische responsbeoordeling via serum SPEP en serum IFE bij patiënten met een IgGκ-myeloom.¹⁹ Dit kan invloed hebben op het vaststellen van een VGPR of betere respons of op het vaststellen van ziekteprogressie.

Beoordelingsstrategieën voor serologische respons tijdens behandeling met Darzalex

Darzalex heeft klinische respons getoond die dieper wordt met de tijd, waardoor een evaluatie van CR/sCR door SPEP/IFE noodzakelijk kan worden.¹⁹

Ongeveer 50% van de patiënten met multipel myeloom produceert een IgGκ M-proteïne dat moeilijk te onderscheiden kan zijn van Darzalex door SPEP/IFE tijdens serologische responsbeoordeling voor VGPR, CR of sCR.¹⁹

Er wordt niet verwacht dat de beoordeling van M-proteïne in de urine en van de vrije lichte ketens in serum wordt beïnvloed door de behandeling met Darzalex. Deze analyses kunnen standaardresponsbeoordelingen aanvullen.



- MR** Minimal response
- PR** Partial response
- VGPR** Very good partial response
- CR** Complete response
- sCR** stringent complete response
- SPEP** Serum protein electrophoresis
- IFE** Immunofixation
- ICH** Immunohistochemistry
- FLC** Free light chain



5. REFERENTIES

1. Darzalex® Summary of Product Characteristics.
2. de Weers M, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *The Journal of Immunology*. 2011. 186, pp. 1840-1848.
3. Overdijk MB, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *mAbs*. 2015. Vol. 7(2), pp. 311-321.
4. Krejcik J et al. Daratumumab Depletes CD38⁺ Immune-regulatory Cells, Promotes T-cell Expansion, and Skews T-cell Repertoire in Multiple Myeloma. *Blood*. 2016; 128 (3): 384-394.
5. Quarona V, et al. Unraveling the contribution of ectoenzymes to myeloma life and survival in the bone marrow niche. *Marrow: Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. Vol. 1335, pp. 10-22.
6. Kumar SK, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012. Vol. 26, pp. 149-57.
7. Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128; 37-44.
8. Lokhorst HM, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *NEJM* 2015;373:1207-19.
9. Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1551-60.
10. Voorhees P, et al. Management of Infusion-related reactions following daratumumab monotherapy in patients with ≥ 3 lines of prior therapy or double refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY2002 (SIRIUS). Orlando, Florida. December 2015. 57th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. Abstract 1829.
11. Chapuy CI, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing. *Transfusion*. 2015. Vol. 55, pp. 1545-1554.
12. Albeniz I, et al. Erythrocyte CD38 as a prognostic marker in cancer. *Hematology*. 2007. Vol. 12(5), pp. 409-414.
13. Mehta K, et al. Human CD38, a cell-surface protein with multiple functions. *FASEB J*. 1996. Vol. 10(12), pp. 1408-1417.
14. Zocchi E, et al. A single protein immunologically identified as CD38 displays NAD⁺ glycohydrolase, ADP-ribose cyclase and cyclic ADP-ribose hydrolase activities at the outer surface of human erythrocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993. Vol. 196(3), pp. 1459-1465.
15. Oostendorp M, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy. *Transfusion*. 2015. Vol. 55(6 Pt 2), pp. 1555-1562.
16. Hannon JL, Clarke G. Transfusion management of patients receiving daratumumab therapy for advanced plasma cell myeloma. *Transfusion*. November 2015. Vol. 55(11), p. 2770.
17. McCudden CR et al. Interference of monoclonal antibody therapies with serum protein electrophoresis tests. *Clin Chem*. 2010 Dec;56(12):1897-9.
18. Genzen JR et al. Detection of a monoclonal antibody therapy (ofatumumab) by serum protein and immunofixation electrophoresis. *Br J Haematol*. 2011 Oct;125(1):123-5.
19. McCudden et al. Assessing clinical response in multiple myeloma (MM) patients treated with monoclonal antibodies (mAbs): Validation of a daratumumab IFE reflex assay (DIRA) to distinguish malignant M-protein from therapeutic antibody. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8590).
20. Usmani S, et al. Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD. *The Oncologist* 2016; 21:1-7.
21. Usmani S, et al. Analysis of Overall Survival in multiple myeloma patients with ≥ 3 Lines of therapy including a PI and an IMiD, or double refractory to a PI and an IMiD using real-world data. *Haematologica*. 2015; 100 (Suppl. 1): E1256.
22. Overdijk MB, et al. The Therapeutic CD38 Monoclonal Antibody Daratumumab Induces Programmed Cell Death via Fc γ Receptor-Mediated Cross-Linking. *J Immunol*. 2016; 197 (3):807-813.
23. Abdi J, et al. Drug resistance in multiple myeloma: latest findings and new concepts on molecular mechanisms. *Oncotarget*. 2013;4:2186-207.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Darzalex 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie. **Samenstelling** Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1kantilichaam tegen CD38antigeen. Elke injectieflacon van 5 ml bevat 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml). **Indicaties** Darzalex is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, bij wie de voorgaande behandeling bestond uit een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en die bij de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond. Darzalex in combinatie met lenalidomide en dexamethason, of bortezomib en dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad. **Dosering en toediening** Darzalex is bestemd voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchloride oplossing voor injectie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie SmPC. De aanbevolen dosis is Darzalex 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze infusie. Voor de behandelingschema's zie SmPC. De infusie met Darzalex dient intraveneus te worden toegediend met de aangegeven initiële infusiesnelheid, zoals getoond in de SmPC. Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid (zie SmPC), dient alleen overwogen te worden bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties. Darzalex moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Vóór en na de infusie moet medicatie worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) met daratumumab te beperken zie hiervoor de SmPC. **Aanpak van infusiegerelateerde reacties** In het geval van IRR's, ongeacht de graad/ernst, de Darzalexinfusie onmiddellijk onderbreken en de symptomen behandelen. Voor de behandeling van IRR's kan het daarnaast nodig zijn de infusiesnelheid te verlagen of de behandeling met Darzalex stop te zetten, zie hiervoor de SmPC. **Contraindicaties** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de SmPC vermelde hulpstoffen. **Waarschuwingen** Infusiegerelateerde reacties (IRR's) werden gemeld bij ongeveer de helft van alle patiënten die met Darzalex werden behandeld. Monitor deze patiënten tijdens de gehele infusie en in de periode na de infusie. De meerderheid van de IRR's trad op bij de eerste infusie. Vier procent van alle patiënten kreeg bij meer dan één infusie een IRR. Darzalex kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren (zie SmPC). Controleer tijdens de behandeling regelmatig het volledige bloedbeeld volgens de voorschrijfinformatie van de fabrikant met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Controleer patiënten met neutropenie op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met Darzalex op te schorten totdat het bloedbeeld is hersteld. Het wordt afgeraden de dosis van Darzalex te verlagen. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren. Daratumumab bindt aan CD38 dat in geringe mate tot expressie komt op rode bloedcellen (RBC's), wat aanleiding kan geven tot een positieve indirecte Coombstest. Een positieve indirecte Coombstest ten gevolge van daratumumab kan tot 6 maanden na de laatste infusie met daratumumab voorkomen. Er dient rekening mee te worden gehouden dat aan RBC's gebonden daratumumab de detectie van antilichamen tegen *minor*antigenen in het serum van de patiënt kan maskeren. De bepaling van de bloedgroep (ABO) en resusfactor van een patiënt wordt niet beïnvloed. Patiënten dienen getypeerd en gescreend te worden alvorens de behandeling met daratumumab te starten in overeenstemming met de lokale praktijken. Rodebloedcelgenotypering wordt niet beïnvloed door daratumumab en kan op ieder moment uitgevoerd worden. Indien een bloedtransfusie is gepland, dient het bloedtransfusiecentrum van deze interferentie met de indirecte antiglobulinetest op de hoogte te worden gesteld (zie SmPC). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhDcompatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank. Daratumumab is een humaan monoklonaal IgGkappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden

voor de klinische monitoring van endogeen Mproteïne (zie SmPC). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgGkappa myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie. **Interacties** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het is niet waarschijnlijk dat renale uitscheiding en metabolisme door leverenzymen van intact daratumumab belangrijke eliminatieroutes zullen vormen. Er wordt bijgevolg niet verwacht dat variaties in de enzymen die geneesmiddelen metaboliseren de eliminatie van daratumumab beïnvloeden. Door de hoge affiniteit voor een unieke epitooop op CD38 wordt niet verwacht dat daratumumab geneesmiddelmetaboliserende enzymen zal veranderen. Klinische farmacokinetische evaluaties van pomalidomide, thalidomide en bortezomib wezen niet op klinisch relevante geneesmiddeleninteracties tussen Darzalex en deze combinatiebehandelingen. **Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding** Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met daratumumab. Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij dieren of bij mensen om het risico van gebruik van daratumumab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Het is niet bekend of daratumumab bij de mens of bij dieren in de melk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van daratumumab op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw. **Rijvaardigheid** Darzalex heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid is echter gemeld bij patiënten die daratumumab gebruiken en dit dient in overweging te worden genomen bij het rijden of het bedienen van machines. **Bijwerkingen** Zie SmPC. De vaakst voorkomende bijwerkingen (> 20%) in afzonderlijke, gerandomiseerde, gecontroleerde studies waren infusiegerelateerde reacties, vermoeidheid, nausea, diarree, spierspasmen, pyrexie, hoesten, dyspneu, neutropenie, trombocytopenie en bovensteluchtweginfectie. Daarnaast werden perifeer oedeem en perifere sensorische neuropathie vaak gemeld in combinatie met bortezomib. Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bovensteluchtweginfectie, griep, pyrexie, diarree en atriale fibrillatie. In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; n = 820) bedroeg de incidentie van de infusiegerelateerde reacties van alle graden bij de eerste infusie met Darzalex 46%, bij de tweede infusie 2% en bij de volgende infusies 3%. Bij minder dan 1% van de patiënten trad een infusiegerelateerde reactie van graad 3 op bij de tweede infusie of volgende infusies. De mediane tijd tot het begin van een reactie was 1,4 uur (bereik: 0,02 tot 72,8 uur). De incidentie van onderbrekingen van een infusie vanwege reacties was 42%. De mediane infusieduur voor de 1^e, 2^e en volgende infusies was respectievelijk 7, 4,3 en 3,5 uur. Ernstige (graad 3) infusiegerelateerde reacties waren bronchospasme, dyspneu, larynxoedeem, longoedeem, hypoxie en hypertensie. Andere infusiegerelateerde reacties (alle graden, ≥ 5%) waren neusverstopping, hoesten, koude rillingen, keelirritatie, braken en nausea. Bij patiënten die werden behandeld met een Darzalex-combinatietherapie zijn infecties van graad 3 of 4 gemeld met Darzalex-combinaties en achtergrondbehandelingen (DvD: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden via www.lareb.nl. **Verpakking** Type1glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flipoffdop met daarin 100 mg respectievelijk 400mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon. **Uitgebreide productinformatie beschikbaar op www.janssen.com/nederland Datum april 2018.**

Telefoon: 0800-242 42 42 • **E-mail:** janssen@jacnl.jnj.com • **Internet:** www.janssen.com/nederland

Deze informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren en is bedoeld om informatie te verschaffen over Darzalex. Deze informatie ontvangt u via Janssen.

 **DARZALEX**[®]
daratumumab
concentrate for solution for infusion



© Janssen-Cilag B.V. - PHNL/DAR/0517/0005(2)

Janssen-Cilag B.V.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*