

Daratumumab ställer till det



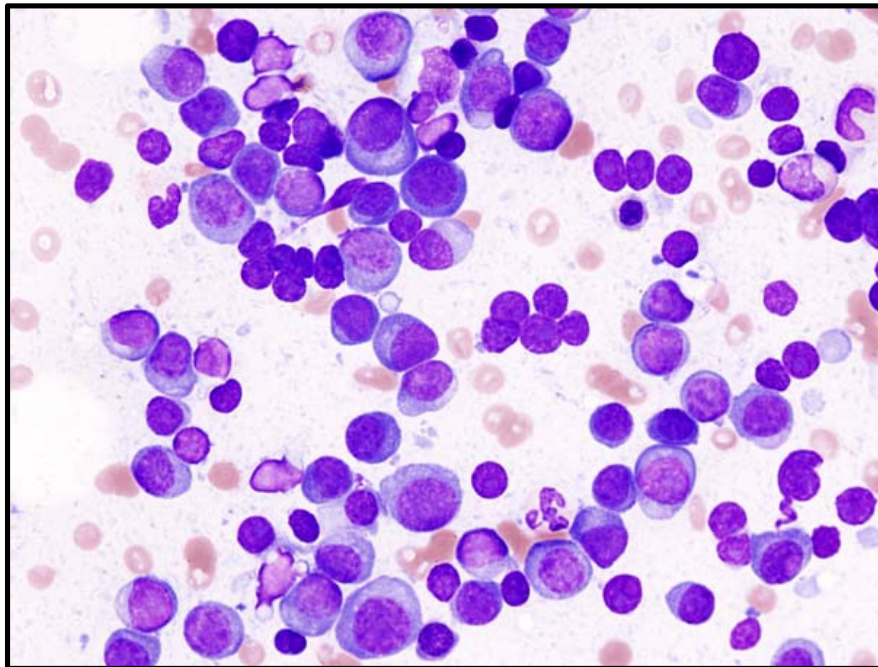
Pernilla Lindvall, Norbert Lubenow

Regiondagar 2017-03-15



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

Myelom (multipelt myelom), är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Cancercellerna är bildade av en plasmacell i benmärgen. Ibland bildar myelomcellerna tumörer utanför benmärgen.

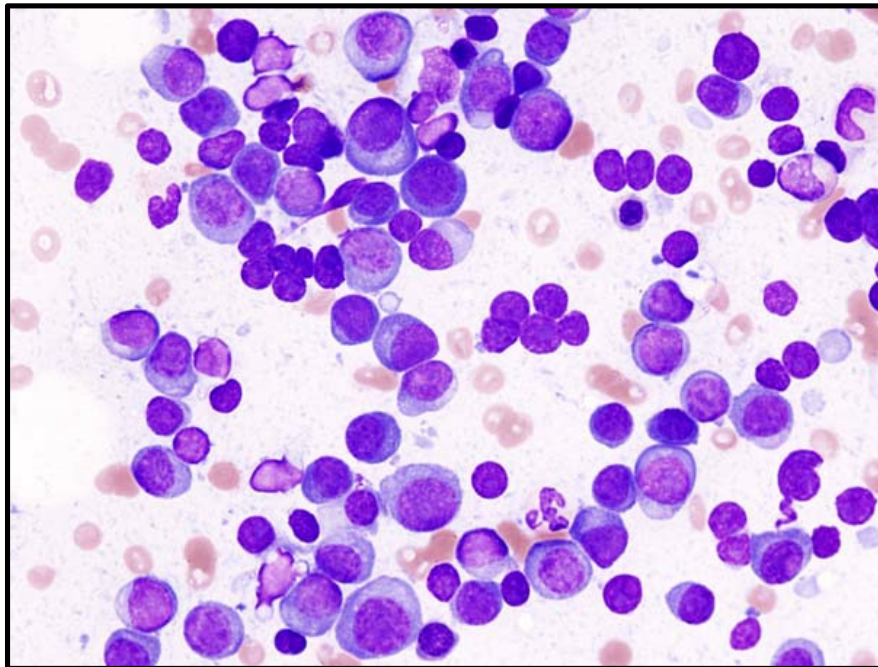


AKADEMISKA
SJUKHUSET

Myelom (multipelt myelom), är en malign tumörsjukdom i benmärgen. Cancercellerna är bildade av en plasmacell i benmärgen. Ibland bildar myelomcellerna tumörer utanför benmärgen.

Normalt är plasmacellerna en viktig del av kroppens immunförsvar och plasmacellerna producerar antikroppar (immunoglobuliner).

Vid myelom föreligger en ökad produktion av en typ av immunoglobulin, vilket vanligen benämns M-komponent (monoklonalt immunoglobulinprotein) och som kan ge upphov till olika symtom beroende på vilket typ av IgG- eller IgA-typ.

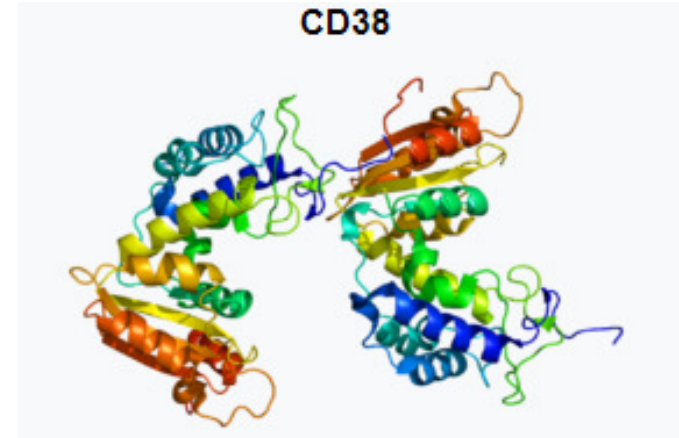


Myelom är en vanligaste cancerformen efter prostata- och bröstcancer. Myelom-Hodgkins lymfom porteras cirka 60 000 fall varje år. De flesta fall upptäcks vid insjuknandet.



AKADEMISKA
SJUKHUSET

CD 38



- glycoprotein
- regulation av intracellulär Ca^{2+}
- expression på plasmaceller
mycket högt
- exprimerad på B, T, NK, plasmaceller
och erythrocyter



1 LÄKEMIDLETS NAMN

DARZALEX 20 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 5 ml injektionsflaska innehåller 100 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 400 mg daratumumab (20 mg daratumumab per ml).

Daratumumab är en human monoklonal IgG1κ-antikropp mot CD38-antigen framställd i en cellinje från däggdjur (Chinese Hamster Ovary [CHO]) med hjälp av rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 5 ml och 20 ml injektionsflaska med DARZALEX innehåller 0,4 mmol respektive 1,6 mmol (9,3 mg respektive 37,3 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Lösningen är färglös till gul.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

DARZALEX som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

DARZALEX ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal i en miljö där utrustning för återupplivning är tillgänglig.

Dosering

För att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) bör profylaktisk medicinerings ges såväl före som efter infusionen med daratumumab. Se nedan "Rekommenderade samtidiga läkemedel", "Hantering av infusionsrelaterade reaktioner" och avsnitt 4.4.

Dos

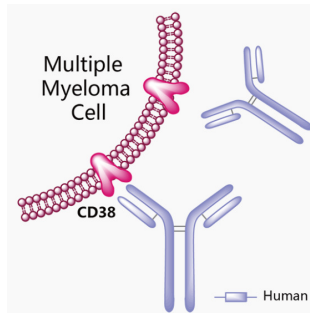
Rekommenderad dos är DARZALEX 16 mg/kg kroppsvikt administrerat som en intravenös infusion enligt följande doseringsschema:

[Visa större](#)

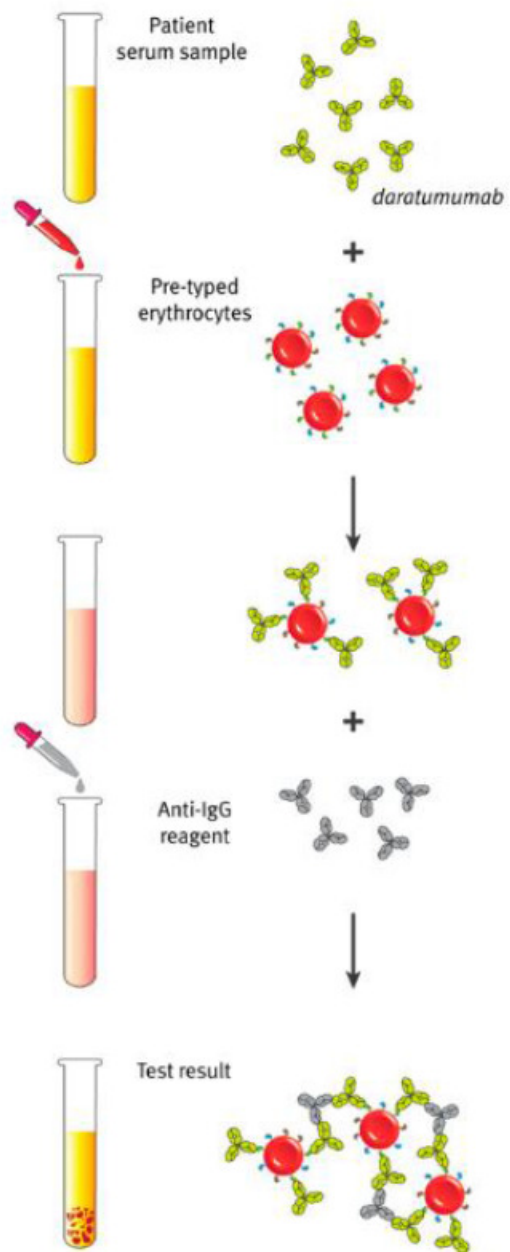
Tabell 1: Doseringsschema för DARZALEX

Schema	Vecka
En gång i veckan	Vecka 1 till 8
Varannan vecka	Vecka 9 till 24
Var fjärde vecka	Vecka 25 och framåt till sjukdomsprogression

Efter spädning ska DARZALEX-infusionen administreras intravenöst med passande inledande infusionshastighet enligt Tabell 2 nedan. En stegvis upptrappning av infusionshastigheten bör endast övervägas om den tidigare infusionen av daratumumab tolererades väl, se Tabell 2.



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**



Interferens med indirekt antiglobulintest (IAT, också kallad indirekt Coombs test)

Daratumumab binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erythrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt Coombs test. Daratumumab-medierat positivt indirekt Coombs test kan kvarstå i upp till 6 månader efter den sista daratumumab-infusionen. Man bör vara uppmärksam på att daratumumab bundet till erythrocyter kan maskera detektering av antikroppar mot svaga antigener i patientens serum. Bestämningar av en patients AB0- och Rh-blodgrupp påverkas inte.

Patientens blod ska typbestämmas och screenas innan de påbörjar behandling med daratumumab. Fenotypbestämning enligt lokala rutiner kan övervägas innan behandling med daratumumab påbörjas. Genotypbestämning av erythrocyter påverkas inte av daratumumab och kan utföras när som helst.

Vid en planerad transfusion ska blodcentralen göras uppmärksam på denna interferens med indirekta antiglobulintester (se avsnitt 4.5). Om en akut transfusion blir nödvändig kan icke-korstestade AB0/RhD-kompatibla erythrocyter ges i enlighet med lokal blodbankspraxis.



Interferens med indirekt antiglobulintest (IAT, också kallad indirekt Coombs test)

Daratumumab binder till CD38 på erythrocyter och interfererar med kompatibilitetstestning inklusive antikroppsscreening och korstestning (se avsnitt 4.4). Metoder för att minska interferens av daratumumab omfattar behandling av testerythrocyter med ditiotreitol (DTT) för att bryta daratumumabs bindning, eller andra lokalt validerade metoder. Eftersom blodgruppssystemet Kell också är känsligt för DTT-behandling bör Kell-negativa enheter användas efter uteslutande eller identifiering av alloantikroppar med hjälp av DTT-behandlade erythrocyter. Alternativt kan även fenotyp- eller genotypbestämning övervägas (se avsnitt 4.4).



AKADEMISKA
SJUKHUSET

DTT-behandling inför antikroppsundersökning

Internkontroll

Positiv kontroll utgörs utav en E+ testerytrocyt och den negativa kontrollen utgörs av en K+ testerytrocyt.

Dessa analyseras parallellt för att kontrollera att DTT-behandlingen har fungerat.

Användningsområde

Patienter som behandlas med Daratumumab ger falskt positiva reaktioner i samband med antikropps-screening.

Detta beror på att Daratumumab binder till CD38 som finns på ytan av erythrocyter vid indirekt antiglobulintest (IAT), vilket leder att detektering av antikroppar mot svaga antigen maskeras. För att minska denna interferens behandlas testerytrocyter med DTT.

Metodprincip

När erythrocyter behandlas med DTT bryts strukturen hos CD38 ner och Daratumumab kan inte binda in till erythrocyterna vilket medför att man kan detektera ev. irreguljära antikroppar.

"Bra att veta"

- Patient som ska behandlas med Daratumumab ska blodgrupperas innan påbörjad behandling.
- Blodtransfusion ska om möjligt planeras så att BAS-test med DTT-behandlade testerytrocyter kan utföras ett par dagar före transfusion. Dokumentera detta på svar till avdelning/mottagning/annan blodcentral.



DARATUMUMAB BLOOD BANK INTERFERENCE

TABLE 4. DTT-sensitive blood group systems*

Blood group system name	ISBT symbol	Transfusion reaction potential
Dombrock	DO	Immediate/delayed, mild to severe
Indian	IN	Very rare, decreased cell survival with IN1
John Milton Hagen	JMH	Delayed (rare)
Kell	KEL	Immediate/delayed, mild to severe
Knops	KN	No
Landsteiner-Wiener	LW	Delayed, none to mild
Lutheran	LU	No to moderate
Raph	RAPH	No to moderate
Cartwright	YT	Delayed (rare); mild

* Adapted from the Blood Group Antigen Facts Book.¹⁵



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

Strategi för transfusion vid behandling med Daratumumab

- information till transfusionsmedicin innan behandling påbörjas!!
- blodgruppering, fenotypning och antikroppsscreening före start
- vid genomgående reaktivitet: BAS-test med DTT behandlade celler
- transfundera K identiskt/kompatibelt, evtl matcha fenotypen



Daratumumab ställer till det



Pernilla Lindvall, Norbert Lubenow

Regiondagar 2017-03-15



**AKADEMISKA
SJUKHUSET**