

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DARZALEX 20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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).

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam tegen CD38-antigeen, geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovarium, CHO) aan de hand van recombinant-DNA-techniek.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke 5 ml en 20 ml injectieflacon DARZALEX bevat respectievelijk 0,4 mmol en 1,6 mmol (9,3 mg en 37,3 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Contraat voor oplossing voor infusie.
De oplossing is kleurloos tot geel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DARZALEX is geïndiceerd:

in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison voor de behandeling van volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie.

- 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.
- 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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 verderop 'Aanbevolen gelijktijdige medicatie', 'Aanpak van infusiegerelateerde reacties' en rubriek 4.4.

Dosering

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

Behandelschema in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (schema met cycli van 6 weken) voor patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 1.

Tabel 1: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison ([VMP]; behandelschema met cycli van 6 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 6	elke week (in totaal 6 doses)
Week 7 tot 54 ^a	om de drie weken (in totaal 16 doses)
Week 55 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 7

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 55

Bortezomib wordt tweemaal per week toegediend in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken, gevolgd door **eenmaal** per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende acht bijkomende cycli van 6 weken. Zie rubriek 5.1 voor informatie over de VMP-dosis en het behandelschema bij toediening in combinatie met DARZALEX.

Gerecidiveerd/refractair multipel myeloom

Behandelschema voor monotherapie en voor de combinatie met lenalidomide (schema met cycli van 4 weken):

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht, toegediend als intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 2.

Tabel 2: Behandelschema voor DARZALEX bij monotherapie en voor de combinatie met lenalidomide (behandelschema met cycli van 4 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 ^a	om de twee weken (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 2-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 9

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 25

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX worden toegediend.

Behandelschema van de combinatie met bortezomib (schema met cycli van 3 weken):

De aanbevolen dosis is DARZALEX 16 mg/kg lichaamsgewicht toegediend als een intraveneuze infusie volgens het volgende behandelschema in tabel 3.

Tabel 3: Behandelschema voor DARZALEX in combinatie met bortezomib (behandelschema met cycli van 3 weken)

Weken	Schema
-------	--------

Week 1 tot 9	elke week (in totaal 9 doses)
Week 10 tot 24 ^a	om de drie weken (in totaal 5 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie ^b	om de vier weken

^a De eerste dosis van het 3-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 10

^b De eerste dosis van het 4-wekelijks behandelingschema wordt toegediend in week 25

Zie rubriek 5.1 en de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor de dosis en het schema van geneesmiddelen die met DARZALEX worden toegediend.

Infusiesnelheden

Na het verdunnen dient de infusie met DARZALEX intraveneus te worden toegediend met de initiële infusiesnelheid die wordt getoond in tabel 4 hieronder. Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid dient alleen te worden overwogen bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties.

Om toediening te vergemakkelijken, kan de eerste voorgeschreven dosis van 16 mg/kg in week 1 worden verdeeld over twee opeenvolgende dagen, d.w.z. 8 mg/kg op zowel dag 1 als dag 2, zie tabel 4 hieronder.

Tabel 4: Infusiesnelheden voor toediening van DARZALEX (16 mg/kg)

	Verdunnings- volume	Initiële snelheid (eerste uur)	Verhogingen van snelheid ^a	Maximale snelheid
Infusie week 1				
<i>Optie 1 (infusie met eenmalige dosis)</i>				
Week 1 dag 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
<i>Optie 2 (infusie met verdeelde dosis)</i>				
Week 1 dag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Week 1 dag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Infusie week 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur
Daaropvolgende infusies (vanaf week 3, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/uur	50 ml/uur ieder uur	200 ml/uur

^a Stapsgewijze verhoging van de infusiesnelheid dient alleen te worden overwogen bij afwezigheid van infusiegerelateerde reacties.

^b Een verdunningsvolume van 500 ml voor de dosis van 16 mg/kg dient alleen te worden gebruikt als er de voorgaande week geen IRR's waren. Als dat wel het geval was, gebruik dan een verdunningsvolume van 1.000 ml.

^c Een aangepaste initiële infusiesnelheid (100 ml/uur) voor daaropvolgende infusies (d.w.z. vanaf week 3) dient alleen te worden gebruikt als er geen IRR's waren tijdens de voorgaande infusie. Als dat wel het geval was, gebruik dan verder de instructies aangegeven in de tabel voor de infusiesnelheid voor week 2.

Aanpak van infusiegerelateerde reacties

Pre-infusie medicatie moet toegediend worden voorafgaand aan de behandeling met DARZALEX teneinde het risico op IRR's te verkleinen.

In het geval van IRR's, ongeacht de graad/ernst, de DARZALEX-infusie 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, zoals hieronder beschreven (zie rubriek 4.4).

- Graad 1-2 (licht tot matig): Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, dient de infusie te worden hervat 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 klinisch gepaste verhogingen en intervallen tot een maximale infusiesnelheid van 200 ml/uur (tabel 4).
- Graad 3 (ernstig): Zodra de symptomen van de reactie verdwenen zijn, kan worden overwogen de infusie te hervatten, met niet meer dan de helft van de snelheid waarbij de reactie zich heeft

voorgedaan. Indien de patiënt geen verdere symptomen vertoont, kan het verhogen van de infusiesnelheid worden hervat volgens de aangegeven verhogingen en intervallen (tabel 4). Indien opnieuw symptomen van graad 3 optreden, dient de bovenstaande procedure te worden herhaald. De behandeling met DARZALEX dient permanent te worden stopgezet nadat er drie keer een infusiegerelateerde reactie van graad 3 of hoger is opgetreden.

- Graad 4 (levensbedreigend): Behandeling met DARZALEX permanent stopzetten.

Gemiste dosis(sen)

Indien een geplande dosis DARZALEX werd overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend en het behandelingschema in overeenstemming daarmee worden aangepast, met behoud van het behandelingsinterval.

Aanpassingen van de dosis

Het wordt afgeraden de dosis van DARZALEX te verlagen. Bij hematologische toxiciteit kan het nodig zijn om de toediening op te schorten, zodat de bloedcellaantallen zich kunnen herstellen (zie rubriek 4.4). Zie de overeenkomstige Samenvatting van de productkenmerken voor informatie over geneesmiddelen die in combinatie met DARZALEX worden gegeven.

Aanbevolen gelijktijdige medicatie

Medicatie vóór de infusie

Voorafgaand aan de infusie moet bij alle patiënten 1 tot 3 uur vóór elke infusie met DARZALEX onderstaande medicatie worden toegediend om het risico op IRR's te vermijden:

- Corticosteroid (langwerkend of middellangwerkend)
 - Monotherapie:
Methylprednisolon 100 mg, of een equivalent, intraveneus toegediend. Na de tweede infusie kan de dosis van het corticosteroid worden verlaagd (methylprednisolon 60 mg, oraal of intraveneus toegediend).
 - Combinatietherapie:
Dexamethason 20 mg (of een equivalent), toegediend voorafgaand aan elke infusie met DARZALEX (zie rubriek 5.1).
Dexamethason wordt voorafgaand aan de eerste infusie met DARZALEX intraveneus toegediend en er kan worden overwogen om dexamethason voorafgaand aan de volgende infusies oraal toe te dienen. Aanvullende corticosteroiden in het kader van een achtergrondbehandeling (bijvoorbeeld prednison) dienen niet te worden gebruikt op de dagen van de infusie met DARZALEX als patiënten dexamethason als premedicatie hebben ontvangen.
- Antipyretica (paracetamol 650 tot 1000 mg, oraal toegediend)
- Antihistaminicum (difenhydramine 25 tot 50 mg of equivalent, oraal of intraveneus toegediend).

Medicatie na de infusie

Na de infusie dienen geneesmiddelen als volgt te worden toegediend om het risico op vertraagde infusiegerelateerde reacties te verminderen:

Monotherapie:

Er dient op elk van de twee dagen na elke infusie (te beginnen op de dag na de infusie) een oraal corticosteroid (20 mg methylprednisolon of de equivalente dosis van een middellang- of langwerkend corticosteroid in overeenstemming met de lokale standaard) te worden toegediend.

Combinatietherapie:

Er kan worden overwogen om op de dag na de infusie met DARZALEX een lage dosering methylprednisolon (≤ 20 mg) of een equivalent oraal toe te dienen. Als er echter op de dag na de infusie met DARZALEX een corticosteroid (bijv. dexamethason, prednison) in het kader van een achtergrondbehandeling wordt toegediend, zijn extra geneesmiddelen na de infusie wellicht niet nodig (zie rubriek 5.1).

Daarnaast moet voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte worden overwogen om na de infusie medicatie zoals kort- en langwerkende bronchodilatantia en

inhalatiecorticosteroiden te gebruiken. Na de eerste vier infusies kan de arts besluiten het gebruik van deze inhalatiemedicatie te stoppen indien de patiënt geen ernstige IRR's krijgt.

Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus

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

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Dosisaanpassingen worden niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van DARZALEX bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

DARZALEX is bestemd voor intraveneus gebruik. Het wordt toegediend als intraveneuze infusie na verdunning met 0,9% (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infusiegerelateerde reacties

DARZALEX kan ernstige, infusiegerelateerde reacties (IRR's) veroorzaken, zoals anafylactische reacties (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten moeten tijdens de gehele infusie op IRR's gemonitord worden. Patiënten met IRR's ongeacht de graad moeten in de periode na de infusie gemonitord blijven worden totdat de symptomen zijn verdwenen.

In klinische studies werden IRR's gemeld bij ongeveer de helft van alle patiënten die werden behandeld met DARZALEX.

De meerderheid van de IRR's trad op bij de eerste infusie en was graad 1-2 (zie rubriek 4.8). Vier procent van alle patiënten kreeg bij meer dan één infusie een IRR. Er hebben zich ernstige reacties voorgedaan, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie, larynxoedeem en longoedeem. De meest voorkomende symptomen waren neusverstopping, hoesten, keelirritatie, koude rillingen, braken en nausea. Minder voorkomende symptomen waren piepende ademhaling, allergische rinitis, pyrexie, ongemak op de borst, pruritus en hypotensie (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen voorafgaand aan de behandeling met DARZALEX premedicatie met antihistaminica, antipyretica en corticosteroiden te krijgen om het risico op IRR's te verlagen. In het geval van IRR's, ongeacht de ernst, moet de infusie met DARZALEX worden onderbroken en indien nodig moet een

medische aanpak/ondersteunende behandeling van IRR's worden ingesteld. Bij het heropstarten van de infusie moet de infusiesnelheid bij patiënten met IRR's van graad 1, 2 of 3 worden verlaagd. Als er een anafylactische reactie optreedt of zich een levensbedreigende (graad 4) infusiereactie voordoet, dient onmiddellijk adequate reanimatie te worden gestart. De behandeling met DARZALEX moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Er dienen ter vermindering van het risico op vertraagde IRR's na infusie met DARZALEX aan alle patiënten orale corticosteroiden te worden toegediend. Daarnaast moet het gebruik van medicatie na de infusie worden overwogen (bijv. inhalatiecorticosteroiden, kort- en langwerkende bronchodilatantia) voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte, om ademhalingscomplicaties te behandelen indien die zouden optreden (zie rubriek 4.2).

Neutropenie/trombocytopenie

DARZALEX kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren (zie rubriek 4.8).

Controleer tijdens de behandeling regelmatig het volledige bloedbeeld volgens de voorschriftinformatie 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.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

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. Voordat de behandeling met daratumumab wordt gestart kan fenotypering overwogen worden in overeenstemming met de lokale praktijken. Rode-bloedcelgenotypering 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 rubriek 4.5). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank.

Interferentie met bepaling van complete respons

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne-elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden voor de klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie rubriek 4.5). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie.

Hulpstoffen

Elke 5 ml en 20 ml injectieflacon DARZALEX bevat respectievelijk 0,4 mmol en 1,6 mmol (9,3 mg en 37,3 mg) natrium. Dit komt overeen met respectievelijk 0,46% en 1,86% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor een volwassene van 2 g natrium.

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, dienen de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk te worden geregistreerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Daratumumab is een monoklonaal IgG1 κ -antilichaam. 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 epitoom 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.

Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)

Daratumumab bindt aan CD38 op RBC's en interfereert met compatibiliteitstests zoals de antilichaamscreening en kruisproef (zie rubriek 4.4). Methoden om de interferentie met daratumumab te mitigeren bestaan onder meer uit behandeling van reagens-RBC's met dithiothreitol (DTT) om de binding met daratumumab te verbreken, of andere lokaal gevalideerde methodes. Daar het Kellbloedgroepsysteem eveneens sensitief is voor behandeling met DTT, moeten Kell-negatieve bloedeenheden worden gebruikt na de uitsluiting of identificatie van alloantistoffen met behulp van met DTT behandelde RBC's. Fenotypering en genotypering kunnen ook als alternatief overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Interferentie met serumproteïne-elektroforese en immunofixatie

Daratumumab kan worden gedetecteerd met serumproteïne-elektroforese (SPE) en immunofixatie (IFE) die beide gebruikt worden voor het monitoren van monoklonale ziekte-immunoglobulinen (M-proteïne). Dit kan leiden tot vals-positieve SPE- en IFE-resultaten voor patiënten met IgG-kappa myeloomproteïne, wat invloed heeft op de initiële beoordeling van complete respons met behulp van *International Myeloma Working Group*- (IMWG-)criteria. Overweeg bij patiënten met een aanhoudende zeer goede partiële respons bij wie daratumumab-interferentie vermoed wordt, het gebruik van een gevalideerde daratumumab-specifieke IFE-test om daratumumab te onderscheiden van mogelijk resterend endogeen M-proteïne in het serum van de patiënt. Dit om het bepalen van een complete respons te vergemakkelijken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

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

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit onderzoek bij dieren of bij mensen om het risico van gebruik van daratumumab tijdens de zwangerschap te beoordelen. Van monoklonale IgG1-antilichamen is bekend dat ze na het eerste trimester van de zwangerschap de placenta passeren. Daratumumab 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.

Borstvoeding

Het is niet bekend of daratumumab 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 of zuigeling in de bloedsomloop omdat de immunoglobulinen worden afgebroken in het maag-darmkanaal en niet worden geabsorbeerd.

Het effect van daratumumab op pasgeborenen/zuigelingen 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.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om te bepalen wat de mogelijke effecten zijn van daratumumab op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

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.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen ($\geq 20\%$) waren infusiegerelateerde reacties, vermoeidheid, nausea, diarree, spierspasmen, pyrexie, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, perifere sensorische neuropathie en bovensteluchtweginfectie. Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bovensteluchtweginfectie, longoedeem, griep, pyrexie, diarree en atriale fibrillatie.

Samenvattende tabel met bijwerkingen

Tabel 5 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die DARZALEX kregen toegediend. De gegevens zijn een weergave van de blootstelling aan DARZALEX (16 mg/kg) bij 1.166 patiënten met multipel myeloom, waaronder 872 patiënten uit drie actief gecontroleerde fase III-studies die werden behandeld met DARZALEX in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DRd; n = 283; studie MMY3003), bortezomib en dexamethason (DVd; n=243; studie MMY3004) of bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP, n=346; studie MMY3007), en vijf open-label klinische studies waarin patiënten behandeld werden met DARZALEX in combinatie met pomalidomide en dexamethason (DPd; n = 103) of lenalidomide en dexamethason (n = 35), of als monotherapie (n = 156). Postmarketingbijwerkingen zijn ook inbegrepen.

De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn, waar relevant, de bijwerkingen aangegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met DARZALEX 16 mg/kg

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie	Incidentie (%)	
			Alle graden	Graad 3-4
Infecties en parasitaire aandoeningen	Pneumonie ^a	Zeer vaak	16	11
	Bovensteluchtweginfectie ^a		50	5
	Griep	Vaak	4	1*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Neutropenie ^a	Zeer vaak	46	38
	Trombocytopenie ^a		40	27
	Anemie ^a		30	16
	Lymfopenie ^a		10	8
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische reactie ^b	Zelden	-	-
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere sensorische neuropathie	Zeer vaak	22	2
	Hoofdpijn	Zeer vaak	11	<1*
Hartaandoeningen	Atriale fibrillatie	Vaak	4	1
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ^a	Zeer vaak	10	5
Ademhalingsstelsel-, borstkas-	Hoesten ^a	Zeer vaak	27	<1*

en mediastinumaandoeningen	Dyspneu ^a		19	3
	Longoedeem ^a	Vaak	1	1
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree	Zeer vaak	31	3
	Nausea		22	1*
	Braken		15	1*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Zeer vaak	13	<1*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Zeer vaak	28	5
	Pyrexie		21	1*
	Perifeer oedeem ^a		19	1
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie ^c	Zeer vaak	42	5

* Geen graad 4

^a Verzamelterm

^b Postmarketingbijwerking

^c Onder infusiegerelateerde reactie vallen termen waarvan de onderzoekers hebben vastgesteld dat ze gerelateerd zijn aan de infusie, zie hieronder

Infusiegerelateerde reacties

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; n=1.166) bedroeg de incidentie van de infusiegerelateerde reacties van alle graden bij de eerste infusie (16 mg/kg, week 1) met DARZALEX 40%, 2% bij de infusie in week 2 en bij de volgende infusies 4%. Bij minder dan 1% van de patiënten trad een infusiegerelateerde reactie van graad 3 op bij de infusie in week 2 of volgende infusies. Graad 4 infusiereacties werden gemeld bij 2 (0,2%) van de 1.166 patiënten.

De mediane tijd tot het begin van een reactie was 1,4 uur (bereik: 0 tot 72,8 uur). De incidentie van aanpassingen van een infusie vanwege reacties was 37%. De mediane infusieduur voor de infusies van 16 mg/kg in de 1^e week, de 2^e week en de volgende weken was respectievelijk 7, 4,3 en 3,4 uur. Ernstige infusiegerelateerde reacties waren bronchospasme, dyspneu, larynxoedeem, longoedeem, hypoxie en hypertensie. Andere infusiegerelateerde reacties waren onder meer neusverstopping, hoesten, koude rillingen, keelirritatie, braken en nausea (zie rubriek 4.4).

In studie MMY1001 kregen patiënten die de daratumumab combinatiebehandeling kregen (n=97) de eerste dosis daratumumab van 16 mg/kg in week 1 verdeeld over twee dagen toegediend, d.w.z. 8 mg/kg op zowel dag 1 als dag 2. De incidentie van infusiegerelateerde reacties van alle graden was 42%, waarbij 36% van de patiënten een infusiegerelateerde reactie ervaarde op dag 1 van week 1, 4% op dag 2 van week 1 en 8% bij de daaropvolgende infusies. De mediane tijd tot het begin van de reactie was 1,8 uur (variatie: 0,1 tot 5,4 uur). De incidentie van onderbrekingen van de infusie als gevolg van reacties was 30%. De mediane duur van infusies was 4,2 uur voor week 1-dag 1, 4,2 uur voor week 1-dag 2, en 3,4 uur voor de daaropvolgende infusies.

Infecties

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%; D-VMP: 23%, VMP: 15%; DPd: 28%). Pneumonie was de vaakst gemelde ernstige (graad 3 of 4) infectie bij alle studies. Stopzetten van de behandeling vanwege infecties werd gemeld bij 1% tot 5% van de patiënten. Fatale infecties, voornamelijk door pneumonie en sepsis, waren over het algemeen in evenwicht tussen de schema's met DARZALEX en actieve controlearmen (<2%) in de gecontroleerde studies.

Hemolyse

Er is een theoretisch risico op hemolyse. In klinische studies en post-marketing veiligheidsdata zal continue monitoring op dit veiligheidssignaal plaatsvinden.

Andere speciale populaties

In de fase III-studie MMY3007, die behandeling met D-VMP vergeleek met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie, was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een

ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) consistent met de algehele populatie (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be)

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

Er was geen ervaring met overdosering in klinische studies. Er zijn dosissen tot 24 mg/kg intraveneus toegediend in een klinische studie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor een overdosering met daratumumab. Bij een overdosering moet de patiënt gemonitord worden op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet onmiddellijk de gepaste symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen,
ATC-code: L01XC24

Werkingsmechanisme

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1 κ -antilichaam (mAb) dat bindt aan het CD38-eiwit dat in hoge mate tot expressie komt op het oppervlak van multipel myeloom-tumorcellen, alsook in variërende mate op het oppervlak van andere celtypes en weefsels. Het CD38-eiwit heeft meerdere functies zoals receptorgemedieerde adhesie, signalering en enzymatische activiteit.

Er werd aangetoond dat daratumumab *in vivo* de groei van tumorcellen die CD38 tot expressie brengen, sterk remt. Op basis van *in-vitro*-studies blijkt dat daratumumab meerdere effectorfuncties kan gebruiken, wat leidt tot immunologisch gemedieerde tumorceldoding. Deze studies suggereren dat daratumumab tumorcellen kan induceren, door middel van complementafhankelijke cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit en antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose in maligniteiten waarin CD38 tot expressie komt. Een subset van suppressorcellen van myeloïde oorsprong (CD38+MDSC's), regulatoire T-cellen (CD38+T_{regs}) en B-cellen (CD38+B_{regs}) neemt af door daratumumab gemedieerde cellysis. Van T-cellen (CD3+, CD4+ en CD8+) is ook bekend dat ze CD38 tot expressie brengen afhankelijk van het stadium van ontwikkeling en de mate van activatie. Bij een behandeling met daratumumab werden in perifere bloed en in het beenmerg significante stijgingen waargenomen van de absolute aantallen CD4+ en CD8+ T-cellen en de percentages lymfocyten. Daarnaast werd bij DNA-sequentiebepaling van T-celreceptoren geverifieerd dat de klonaliteit van T-cellen was toegenomen bij een behandeling met daratumumab, wat wijst op immunomodulerende effecten die kunnen bijdragen aan de klinische respons.

Daratumumab induceerde apoptose *in vitro* na Fc-gemedieerde *cross-linking*. Daarnaast moduleerde daratumumab de enzymatische activiteit van CD38 en zorgde zo voor remming van de activiteit van

cyclase-enzymen en stimulatie van de activiteit van hydrolasen. De significantie van deze *in-vitro*-effecten in een klinische setting, en de implicaties ervan op de tumorgroei, worden niet goed begrepen.

Farmacodynamische effecten

Aantallen naturalkillercellen (NK-cellen) en T-cellen

Van NK-cellen is bekend dat ze hoge CD38-expressieniveaus hebben en gevoelig zijn voor door daratumumab gemedieerde cellulysis. Bij behandeling met daratumumab werden dalingen van de absolute aantallen en de percentages totale NK-cellen (CD16+CD56+) en geactiveerde NK-cellen (CD16+CD56^{dim}) in perifere bloed en in beenmerg waargenomen. De baselinewaarden van NK-cellen vertoonden echter geen verband met klinische responsen.

Immunogeniciteit

Patiënten behandeld met daratumumab-monotherapie (n = 199) en combinatietherapie (n = 412) werden op meerdere tijdstippen tijdens de behandeling en tot 8 weken na het eind van de behandeling geëvalueerd voor antilichaamreacties op daratumumab die de behandeling tegengaan. Na de start van de behandeling met daratumumab testte geen enkele van de monotherapie-patiënten en 2 van de 412 combinatietherapie-patiënten positief voor anti-daratumumab-antilichamen; 1 van de combinatietherapie-patiënten ontwikkelde gedurende een beperkte periode neutraliserende antilichamen tegen daratumumab.

De gebruikte bepalingmethode heeft echter beperkingen voor wat betreft het detecteren van anti-daratumumab-antilichamen in de aanwezigheid van hoge concentraties daratumumab. Daarom is het mogelijk dat de bepaalde incidentie van de ontwikkeling van antilichamen niet betrouwbaar is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

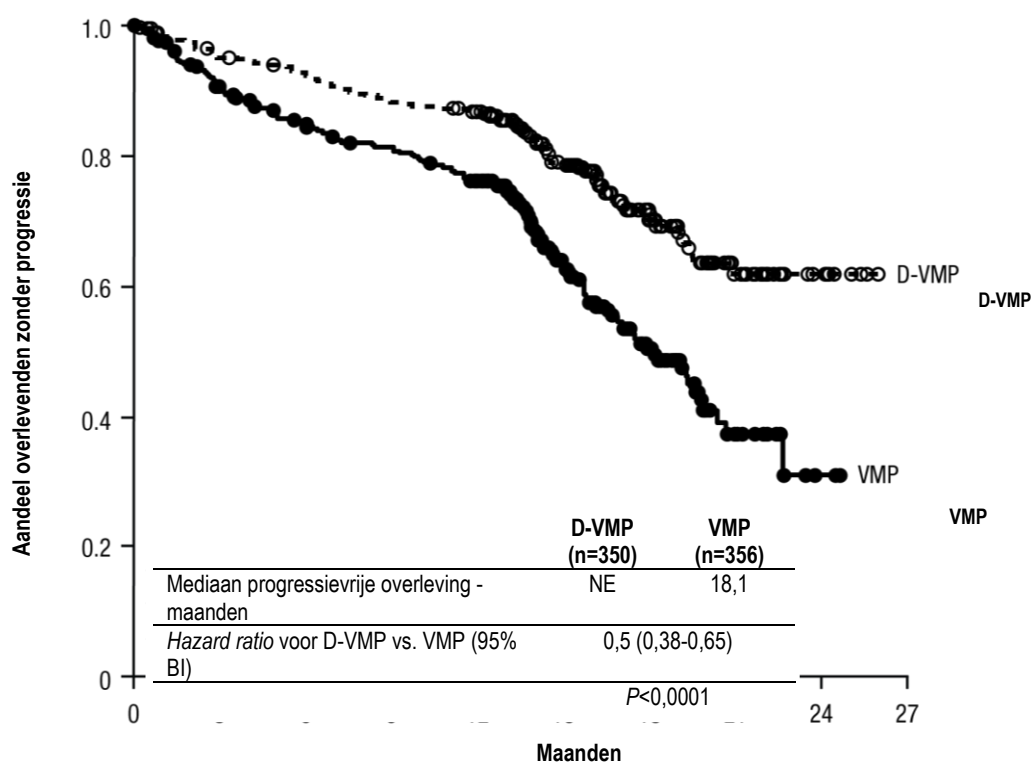
Combinatiebehandeling met bortezomib, melfalan en prednison (VMP) bij patiënten die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie:

Studie MMY3007, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, vergeleek de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met bortezomib, melfalan en prednison (D-VMP), met behandeling met VMP bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom. Bortezomib werd toegediend via subcutane (SC) injectie in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak tweemaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende de eerste cyclus van 6 weken (cyclus 1; 8 doses), gevolgd door toedieningen eenmaal per week in week 1, 2, 4 en 5 gedurende nog acht cycli van 6 weken (cycli 2-9; 4 doses per cyclus). Melfalan 9 mg/m² en prednison 60 mg/m² werden oraal toegediend op dag 1 tot 4 van de negen cycli van 6 weken (cycli 1-9). De behandeling met DARZALEX werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 706 patiënten gerandomiseerd: 350 naar de D-VMP-arm en 356 naar de VMP-arm. De demografische en ziektekenmerken op *baseline* waren vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 71 (bereik: 40-93) jaar, waarbij 30% van de patiënten ≥ 75 jaar oud was. De meerderheid was blank (85%), vrouw (54%), 25% had een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performantiescore van 0, 50% had een ECOG-performantiescore van 1 en 25% had een ECOG-performantiescore van 2. In 64% / 22% / 10% van de gevallen hadden patiënten IgG/IgA/lichte-ketenmyeloom, 19% had ISS stadium I, 42% had ISS stadium II, 38% had ISS stadium III en 84% had een standaardrisico wat betreft cytogenetica. De werkzaamheid werd geëvalueerd aan de hand van de progressievrije overleving (PFS) op basis van criteria van de *International Myeloma Working Group* (IMWG).

De primaire analyse van de PFS in studie MMY3007 toonde een verbetering in de D-VMP-arm vergeleken met de VMP-arm; de mediane PFS werd niet bereikt in de D-VMP-arm en was 18,1 maanden in de VMP-arm (*hazard ratio* [HR]=0,5; 95% BI: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$), wat neerkomt op 50% vermindering van het risico van ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die worden behandeld met D-VMP. Resultaten van een bijgewerkte PFS-analyse, ongeveer 4 maanden na de oorspronkelijke klinische *cutoff*, bleven een verbetering in PFS laten zien voor patiënten in de D-VMP-arm in vergelijking met patiënten in de VMP-arm. De mediane PFS werd niet bereikt in de D-VMP-arm en was 19,3 maanden in de VMP-arm (HR=0,46; 95% BI: 0,36, 0,60; $p < 0,0001$).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van primaire analyse van PFS in studie MMY3007



Patiënten at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
VMP	356	303	276	261	231	127	61	18	2	0
D-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0

Bijkomende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007 worden in tabel 6 hieronder weergegeven.

Tabel 6: Bijkomende resultaten voor de werkzaamheid uit studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Totaal responspercentage (sCR+CR+VGPR+PR) [n(%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-waarde ^b	<0,0001	
Stringente complete respons (sCR) [n(%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Complete respons (CR) [n(%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n(%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partiële respons (PR) [n(%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-negativiteit (95% BI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio met 95% BI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-waarde ^e	<0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalan-prednison; VMP=bortezomib-melfalan-prednison; MRD=minimale restziekte; BI=betrouwbaarheidsinterval

^a Gebaseerd op *intent-to-treat* populatie

^b p-waarde uit Cochran Mantel-Haenszel chikwadraattoets.

^c Gebaseerd op drempel van 10^{-5}

^d Er werd gebruik gemaakt van een Mantel-Haenszelschatting van de gemeenschappelijke *odds ratio* voor gestratificeerde tabellen. Een *odds ratio* > 1 duidt op voordeel voor D-VMP

^e p-waarde van de Fishers exact test.

Bij de respondenten was de mediane tijd tot respons 0,79 maanden (bereik: 0,4 tot 15,5 maanden) in de D-VMP-groep en 0,82 maanden (bereik: 0,7 tot 12,6 maanden) in de VMP-groep. De mediane

responsduur werd niet bereikt in de D-VMP-groep en was 21,3 maanden (bereik: 18,4, niet schatbaar) in de VMP-groep.

Een subgroepanalyse werd uitgevoerd bij patiënten van ten minste 70 jaar oud, of die 65-69 jaar oud waren met een ECOG-performantiescore van 2, of jonger dan 65 jaar met significante comorbiditeit of een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). De resultaten voor de werkzaamheid in deze subgroep waren consistent met de totale populatie. In deze subgroep werd de mediane PFS niet bereikt in de D-VMP-groep en was deze 17,9 maanden in de VMP-groep (HR=0,56, 95% BI: 0,42, 0,75); $p < 0,0001$). Het totale responspercentage was 90% in de D-VMP-groep en 74% in de VMP-groep (VGPR-percentages: 29% in de D-VMP-groep en 26% in de VMP-groep; CR: 22% in de D-VMP-groep en 18% in de VMP-groep; sCR-percentages: 20% in de DVMP-groep en 7% in de VMP-groep). De veiligheidsresultaten van deze subgroep waren consistent met die van de totale populatie. Bovendien was de veiligheidsanalyse van de subgroep van patiënten met een ECOG-performantiescore van 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) ook consistent met die van de totale populatie.

Gerecidiveerd/refractair multipel myeloom

Monotherapie:

De klinische werkzaamheid en veiligheid van DARZALEX-monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, die eerder waren behandeld met een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel en bij wie bij de laatste therapie ziekteprogressie was opgetreden, werden aangetoond in twee open-label studies.

In studie MMY2002 kregen 106 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg DARZALEX tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 63,5 jaar (bereik 31 tot en met 84 jaar), 11% van de patiënten was ≥ 75 jaar, 49% was man en 79% was blank. Het mediane aantal eerdere behandelingslijnen dat patiënten hadden gehad, was 5. Tachtig procent van de patiënten had eerder een autologe stamceltransplantatie (ASCT) gekregen. Voorafgaande behandelingen bevatten onder meer bortezomib (99%), lenalidomide (99%), pomalidomide (63%) en carfilzomib (50%). Bij baseline was 97% van de patiënten refractair voor de laatste behandelingslijn, 95% was refractair voor zowel een proteasoomremmer (*proteasome inhibitor*, PI) als een immunomodulerend middel (*immunomodulatory agent*, IMiD), 77% was refractair voor alkylerende stoffen, 63% was refractair voor pomalidomide en 48% van de patiënten was refractair voor carfilzomib.

De resultaten voor de werkzaamheid uit de vooraf geplande interimanalyse op basis van de evaluatie door de onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC) worden weergegeven in tabel 7 hieronder.

Tabel 7: Door IRC geëvalueerde resultaten voor de werkzaamheid voor studie MMY2002

Werkzaamheidseindpunt	DARZALEX 16 mg/kg n = 106
Totaalresponspercentage ¹ (ORR: sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	31 (29,2)
95%-BI (%)	(20,8; 38,9)
Stringente complete respons (sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Complete respons (CR) [n]	0
Zeer goede partiële respons (VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partiële respons (PR) [n (%)]	18 (17,0)
<i>Clinical Benefit Rate</i> (ORR+MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	7,4 (5,5, NE)
Mediane tijd tot respons [maanden (bereik)]	1 (0,9; 5,6)

¹ Primair werkzaamheidseindpunt (International Myeloma Working Group-criteria)

BI=betrouwbaarheidsinterval; NE=*not estimable*, niet schatbaar; MR=minimale respons

Het totaalresponspercentage (*overall response rate*, ORR) in MMY2002 was vergelijkbaar, ongeacht het type eerdere behandeling voor myeloom.

Bij een update van de overleving met een mediane duur van de follow-up van 14,7 maanden, was de mediane totale overleving (*overall survival*, OS) 17,5 maanden (95%-BI: 13,7 niet schatbaar).

In studie GEN501 kregen 42 patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom 16 mg/kg DARZALEX tot aan ziekteprogressie. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (bereik 44 tot en met 76 jaar), 64% was man en 76% was blank. Het mediane aantal voorafgaande behandelingslijnen dat de patiënten in de studie hadden gehad, was 4. Vierenzeventig procent van de patiënten had eerder een ASCT gekregen. Eerdere behandelingen waren onder meer bortezomib (100%), lenalidomide (95%), pomalidomide (36%) en carfilzomib (19%). Bij baseline was 76% van de patiënten refractair voor de laatste behandelingslijn, 64% was refractair voor zowel een PI als een IMiD, 60% was refractair voor alkylerende stoffen, 36% was refractair voor pomalidomide en 17% was refractair voor carfilzomib.

Uit de vooraf geplande interimanalyse bleek dat behandeling met daratumumab met 16 mg/kg leidde tot 36% ORR met 5% CR en 5% VGPR (*very good partial response*, zeer goede partiële respons). De mediane tijd tot respons was 1 maand (bereik: 0,5 tot en met 3,2). De mediane duur van de respons werd niet bereikt (95%-BI: 5,6 maanden, niet schatbaar).

Bij een update van de overleving met een mediane duur van de follow-up van 15,2 maanden, werd de mediane OS niet bereikt (95%-BI: 19,9 maanden, niet schatbaar), met 74% van de personen nog in leven.

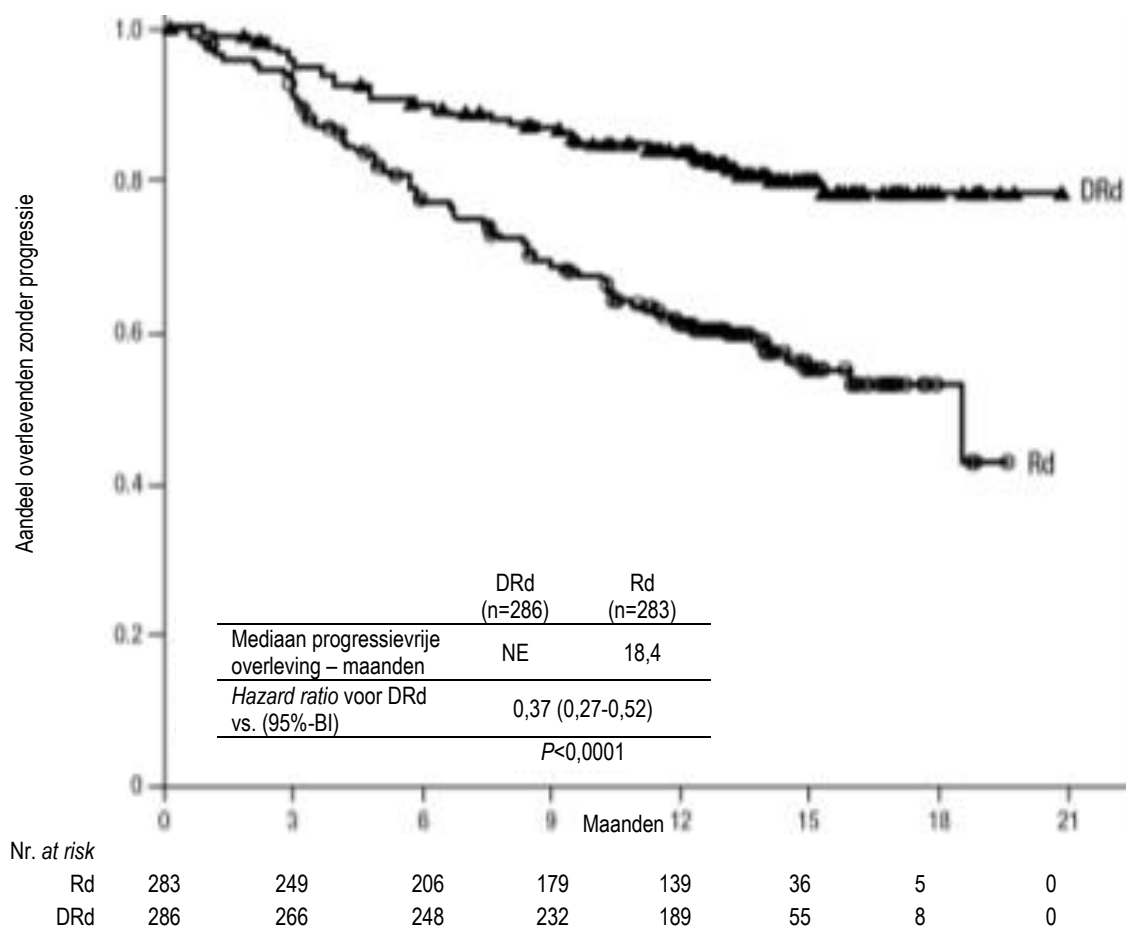
Combinatietherapie met lenalidomide

In studie MMY3003, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (DRd) vergeleken met een behandeling met lenalidomide en een lage dosis dexamethason (Rd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling hebben gehad. Lenalidomide (25 mg eenmaal daags oraal op dag 1-21 van herhaalde cycli van 28 dagen [4 weken]) werd gegeven met dexamethason in een lage dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar of met een body mass index [BMI] van <18,5). Op de dagen van de infusie met DARZALEX werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven en de rest de dag na de infusie. De behandeling werd in beide groepen voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 569 patiënten gerandomiseerd; 286 naar de DRd-groep en 283 naar de Rd-groep. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken waren vergelijkbaar in de DARZALEX-groep en de controlegroep. De mediane leeftijd van de patiënten was 65 jaar (bereik: 34 tot 89 jaar) en 11% van de patiënten was ≥ 75 jaar. De meerderheid van de patiënten (86%) was eerder met een proteasoomremmer (PI) behandeld, 55% van de patiënten was eerder met een immunomodulerend middel (IMiD) behandeld, waaronder 18% van de patiënten die eerder met lenalidomide waren behandeld; en 44% van de patiënten was eerder met zowel een PI als IMiD behandeld. Op baseline was 27% van de patiënten refractair voor de laatste behandelingslijn. Achttien procent (18%) van de patiënten was alleen refractair voor een PI en 21% was refractair voor bortezomib. Patiënten die refractair waren voor lenalidomide werden uitgesloten van de studie.

In studie MMY3003 werd een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) in de DRd-groep ten opzichte van de Rd-groep aangetoond; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DRd-groep en was 18,4 maanden in de Rd-groep (hazardratio [HR] = 0,37; 95%-BI: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$), wat een vermindering van 63% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DRd werden behandeld (zie figuur 2).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving in studie MMY3003



Bijkomende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003 zijn weergegeven in tabel 8 hieronder.

Tabel 8: Bijkomende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3003

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Complete respons (CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partiële respons (PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (95%-BI)]	1,0 (1,0, 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	29,0 (23,8, 34,7)	7,8 (4,9; 11,5)
Odds ratio met 95%-BI ^c	4,85 (2,93, 8,03)	
P-waarde ^d	< 0,000001	

DRd=daratumumab-lenalidomide-dexamethason; Rd=lenalidomide-dexamethason; MRD=minimale restziekte; BI=betrouwbaarheidsinterval; NE=not estimable, niet schatbaar.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10-4

^c Algemene odds ratio berekend met een chikwadraattoets. Een *odds ratio* > 1 duidt op een voordeel voor DRd.

^d P-waarde op basis van een chikwadraattoets voor de likelihood ratio.

Mediane totale overleving (OS) werd in beide behandelingsgroepen niet bereikt. Bij een totale mediane follow-up van 13,5 maanden was de hazard ratio voor de OS 0,64 (95%-BI: 0,40; 1,01; p=0,0534).

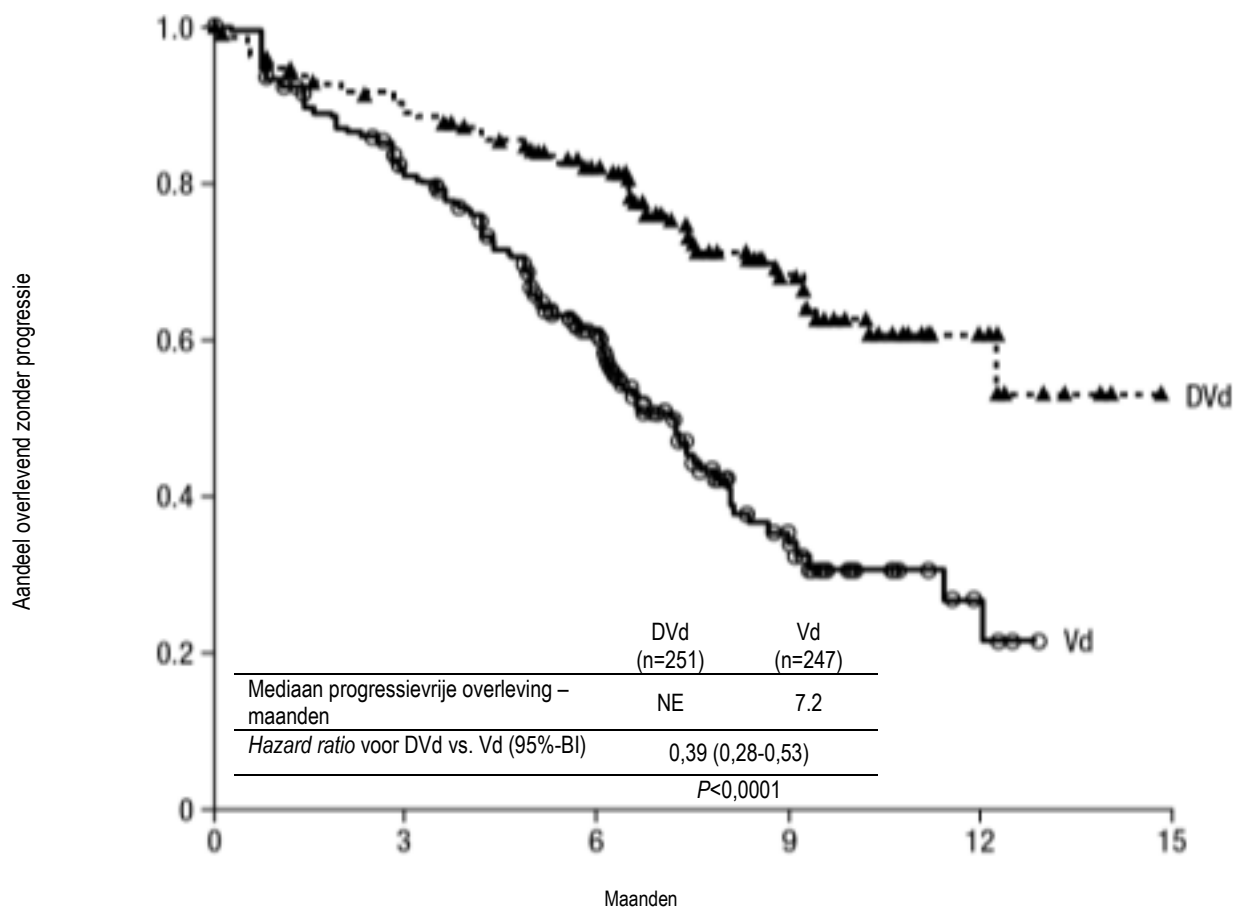
Combinatietherapie met bortezomib:

In studie MMY3004, een open-label, gerandomiseerde, actief gecontroleerde fase III-studie, werd de behandeling met DARZALEX 16 mg/kg in combinatie met bortezomib en dexamethason (DVd) vergeleken met een behandeling met bortezomib en dexamethason (Vd) bij patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom die minstens 1 eerdere behandeling kregen. Bortezomib werd via een s.c.-injectie of i.v.-infusie toegediend in een dosis van 1,3 mg/m² lichaamsoppervlak twee keer per week gedurende twee weken (dag 1, 4, 8 en 11) van een herhaalde behandelingscyclus van 21 dagen (3 weken) die in totaal 8 keer werd gegeven. Dexamethason werd oraal toegediend in een dosis van 20 mg op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 van elk van de 8 bortezomibcycli (80 mg/week voor twee van de drie weken van de bortezomibcyclus) of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten > 75 jaar, met een BMI <18,5, met slecht onder controle zijnde diabetes mellitus of eerdere intolerantie voor een behandeling met steroïden. Op de dagen met de infusie van DARZALEX werd 20 mg van de dosis dexamethason voorafgaand aan de infusie gegeven. De behandeling met DARZALEX werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

In totaal werden 498 patiënten gerandomiseerd; 251 naar de DVd-groep en 247 naar de Vd-groep. De baseline demografische gegevens en ziektekenmerken in de DARZALEX-groep en controlegroep waren vergelijkbaar. De mediane leeftijd van de patiënten was 64 jaar (bereik: 30 tot 88 jaar) en 12% van de patiënten was ≥75 jaar. Negenenzestig procent (69%) van de patiënten was eerder met een PI (waarvan 66% met bortezomib) behandeld en 76% van de patiënten was eerder met een IMiD (waarvan 42% met lenalidomide) behandeld. Op baseline was 32% van de patiënten refractair voor de laatste behandelingslijn. Drieëndertig procent (33%) van de patiënten was alleen refractair voor een IMiD en 28% was refractair voor lenalidomide. Patiënten die refractair waren voor bortezomib werden uitgesloten van de studie.

In studie MMY3004 werd een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) in de DVd-groep ten opzichte van de Vd-groep aangetoond; de mediane PFS was nog niet bereikt in de DVd-groep en was 7,2 maanden in de Vd-groep (HR [95%-BI]: 0,39 [0,28, 0,53]; p-waarde < 0,0001), wat een vermindering van 61% betekent van het risico op ziekteprogressie of overlijden bij patiënten die met DVd werden behandeld ten opzichte van de patiënten die met Vd werden behandeld (zie figuur 3).

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving in studie MMY3004



Nr. at risk		0	3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0	
DVd	251	215	146	56	11	0	

Bijkomende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004 zijn weergegeven in tabel 9 hieronder.

Tabel 9: Bijkomende resultaten voor werkzaamheid van studie MMY3004

Aantal patiënten met beoordeelbare respons	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Totale respons (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
P-waarde ^a	< 0,0001	
Stringente complete respons (sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Complete respons (CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Zeer goede partiële respons (VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partiële respons (PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane tijd tot respons [maanden (bereik)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane responsduur [maanden (95%-BI)]	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Percentage MRD-negatief (95%-BI) ^b (%)	13,5% (9,6%; 18,4%)	2,8% (1,1%; 5,8%)
Odds ratio met 95%-BI ^c	5,37 (2,33; 12,37)	
P-waarde ^d	0,000006	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexamethason; Vd=bortezomib-dexamethason; MRD=minimale restziekte; BI=betrouwbaarheidsinterval; NE=*not estimable*, niet te schatten.

^a P-waarde op basis van een chikwadraattoets (Cochran-Mantel-Haenszel-toets).

^b Op basis van de *intent-to-treat*-populatie en een drempelwaarde van 10⁻⁴

^c Algemene odds ratio berekend met een chikwadraattoets. Een odds ratio >1 duidt op een voordeel voor DVd.

^d P-waarde op basis van een chikwadraattoets voor de *likelihood* ratio.

Mediane totale overleving (OS) werd in beide behandelingsgroepen niet bereikt. Bij een totale mediane follow-up van 7,4 maanden (95%-BI: 0,0; 14,9) was de *hazard ratio* voor de OS 0,77 (95%-BI: 0,47; 1,26; $p=0,2975$).

Elektrofysiologie van het hart

Het is weinig aannemelijk dat daratumumab, als groot eiwit, directe interacties vertoont met ionenkanalen. Het effect van daratumumab op het QTc-interval werd geëvalueerd in een open-label studie bij 83 patiënten (Studie GEN501) met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom na infusies met daratumumab (4 tot 24 mg/kg). Lineaire gemengde farmacokinetische/farmacodynamische analyses wezen niet op grote toenames in het gemiddelde QTcF-interval (d.w.z. langer dan 20 ms) bij de maximale concentratie (C_{max}) van daratumumab.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met DARZALEX in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van daratumumab na intraveneuze toediening van daratumumab-monotherapie werd geëvalueerd bij patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom met dosisniveaus van 0,1 mg/kg tot 24 mg/kg.

In de 1 tot 24 mg/kg-cohorten stegen de piekconcentraties in serum (C_{max}) na de eerste dosis ongeveer evenredig met de dosis, en het distributievolume was consistent met de aanvankelijke verdeling in het plasmacompartiment. Na de laatste wekelijkse infusie steeg de C_{max} meer dan dosisproportioneel, consistent met de doelgedieerde geneesmiddeldispositie. Toenames van de AUC waren meer dan dosisproportioneel, en de klaring nam af bij toenemende dosis. Deze waarnemingen suggereren dat CD38 mogelijk verzadigd raakt bij hogere dosissen, waarna de impact van klaring door de binding aan het doel minimaal wordt en de klaring van daratumumab de lineaire klaring van endogeen IgG1 benadert. De klaring nam ook af bij meerdere dosissen, wat mogelijk verband houdt met afnemende tumorlast.

De terminale halfwaardetijd stijgt bij een stijgende dosis en bij herhaalde toediening. De gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) geschatte terminale halfwaardetijd van daratumumab na de eerste 16 mg/kg dosis was 9 (4,3) dagen. De geschatte terminale halfwaardetijd van daratumumab steeg na de laatste dosis van 16 mg/kg, maar er zijn onvoldoende gegevens voor een betrouwbare schatting. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse was de gemiddelde (SD) halfwaardetijd die overeenstemt met niet-specifieke lineaire eliminatie ongeveer 18 (9) dagen; dit is de terminale halfwaardetijd die verwacht kan worden bij volledige verzadiging van de doelgedieerde klaring en herhaaldelijke toediening van daratumumab.

Bij het einde van de wekelijkse dosering volgens het aanbevolen schema voor monotherapie in een dosis van 16 mg/kg, was de gemiddelde (SD) C_{max} in serum 915 (410,3) microgram/ml, ongeveer 2,9 keer zo veel als na de eerste infusie. De gemiddelde (SD) serumconcentratie vóór toediening (dalwaarde) was aan het eind van de wekelijkse toediening 573 (331,5) microgram/ml.

Er werden drie populatiefarmacokinetische analyses uitgevoerd ter beschrijving van de farmacokinetische kenmerken van daratumumab en ter evaluatie van de invloed van covariabelen op de dispositie van daratumumab bij patiënten met multipel myeloom; analyse 1 ($n=223$) werd uitgevoerd bij patiënten die DARZALEX-monotherapie kregen, terwijl analyse 2 ($n=694$) en analyse 3 ($n=352$) werden uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom die combinatietherapieën met daratumumab kregen. Analyse 2 omvatte 694 patiënten ($n=326$ voor lenalidomide-dexamethason, $n=246$ voor bortezomib-dexamethason, $n=99$ voor pomalidomide-dexamethason, $n=11$ voor bortezomib-melfalan-prednison en $n=12$ voor bortezomib-thalidomide-dexamethason) en analyse 3 omvatte 352 patiënten (bortezomib-melfalan-prednison).

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse van daratumumab-monotherapie (analyse 1) wordt de steady state van daratumumab na ongeveer 5 maanden in de 4-wekelijkse behandelingsperiode bereikt (tegen de 21^{ste} infusie), en de gemiddelde (SD) verhouding van C_{max} bij *steady state* tot C_{max} na de eerste dosis was 1,6 (0,5). Het gemiddelde (SD) centrale distributievolume is 56,98 (18,07) ml/kg.

Er werden twee additionele populatiefarmacokinetische analyses (analyse 2 en analyse 3) uitgevoerd bij patiënten met multipel myeloom die combinatietherapieën met daratumumab kregen. Het profiel van de concentratie van daratumumab uitgezet in functie van de tijd was hetzelfde na de monotherapie en combinatietherapieën. De geschatte gemiddelde terminale halfwaardetijd bij een lineaire klaring bij een combinatietherapie was ongeveer 22-23 dagen.

Op basis van de drie populatiefarmacokinetische analyses (analyses 1-3) werd lichaamsgewicht geïdentificeerd als een statistisch significante covariabelen voor de klaring van daratumumab. Dosering op basis van het lichaamsgewicht is daarom een geschikte doseringsstrategie voor de multipel myeloom-patiënten.

Simulatie van de farmacokinetiek van daratumumab werd uitgevoerd voor alle aanbevolen doseringsschema's bij 1.309 patiënten met multipel myeloom. De resultaten van de simulatie bevestigden dat de verdeelde en de eenmalige toediening voor de eerste dosis een vergelijkbare PK opleveren, met uitzondering van het PK-profiel op de eerste dag van de behandeling.

Speciale populaties

Leeftijd en geslacht

Op basis van drie individuele populatiefarmacokinetische analyses (1-3) bij patiënten die met daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën (analyses 1-3) werden behandeld, had leeftijd (bereik: 31-93 jaar) geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van daratumumab, en de blootstelling aan daratumumab was vergelijkbaar bij jongere (leeftijd < 65 jaar, n=515) en oudere (leeftijd \geq 65 jaar tot <75 jaar n=562; leeftijd \geq 75 jaar, n=181) patiënten

Geslacht had geen klinisch relevante invloed op de blootstelling aan daratumumab in de populatiefarmacokinetische analyses.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Er werden drie individuele populatiefarmacokinetische analyses gedaan op basis van reeds bestaande gegevens over de nierfunctie bij patiënten die daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-3). In totaal bevatten de analyses 381 patiënten met normale nierfunctie (creatinineklaring [CRCL] \geq 90 ml/min), 480 met lichte nierinsufficiëntie (CRCL < 90 en \geq 60 ml/min), 376 met matige nierinsufficiëntie (CRCL < 60 en \geq 30 ml/min), en 20 met ernstige nierinsufficiëntie of terminaal nierfalen (CRCL < 30 ml/min). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen waargenomen in de blootstelling aan daratumumab tussen patiënten met nierinsufficiëntie en patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. Het is onwaarschijnlijk dat veranderingen in de leverfunctie invloed zouden hebben op de eliminatie van daratumumab aangezien IgG1-moleculen zoals daratumumab niet via de lever gemetaboliseerd worden.

Er werden drie individuele populatiefarmacokinetische analyses gedaan bij patiënten die daratumumab-monotherapie of verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-3), met in totaal 1.081 patiënten met een normale leverfunctie (totale bilirubine [TB] en aspartaataminotransferase [ASAT] \leq bovengrens van het normale [ULN]), 159 patiënten met lichte leverinsufficiëntie (TB 1,0 x tot 1,5 x ULN of ASAT > ULN) en 7 patiënten met matige (TB > 1,5 x tot 3,0 x ULN; n=6) of ernstige (TB > 3,0 x ULN; n=1) leverinsufficiëntie. Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de blootstelling aan daratumumab waargenomen tussen patiënten met leverinsufficiëntie en de patiënten met een normale leverfunctie.

Ras

Op basis van drie individuele populatiefarmacokinetische analyses bij patiënten die ofwel daratumumab-monotherapie ofwel verschillende combinatietherapieën kregen (analyses 1-3) was de blootstelling aan daratumumab bij blanke (n=1.046) en niet-blanke (n=212) patiënten vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over de toxicologie zijn afgeleid uit onderzoeken met daratumumab bij chimpansees en met een surrogaat-anti-CD38-antilichaam bij Java-apen. Er zijn geen tests gedaan op de chronische toxiciteit.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om het carcinogene potentieel te bepalen van daratumumab.

Reproductietoxicologie

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om de potentiële effecten van daratumumab op de reproductie of ontwikkeling te evalueren.

Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd om potentiële effecten op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen te bepalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

IJsazijn

Mannitol (E421)

Polysorbaat 20

Natriumacetaat trihydraat

Natriumchloride

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Niet-geopende injectieflacons

24 maanden

Na verdunning

Uit microbiologisch standpunt bekeken moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/verdunnen het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de tijden en de omstandigheden voor bewaring van het product de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze dienen niet langer te zijn dan 24 uur in een gekoelde omgeving (2 °C-8 °C) en beschermd tegen licht, gevolgd door 15 uur (inclusief de infusietijd) bij kamertemperatuur (15 °C-25 °C) en kamerlicht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 100 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon.

20 ml concentraat in een type-1-glazen injectieflacon met elastomeersluiting en aluminiumafsluiting met een flip-offdop met daarin 400 mg daratumumab. Verpakking met 1 injectieflacon.

DARZALEX wordt ook geleverd als een startverpakking die 11 injectieflacons bevat: (6 x 5 ml-injectieflacons + 5 x 20 ml-injectieflacons).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Maak de oplossing voor infusie als volgt klaar en ga daarbij aseptisch te werk:

- Bereken de benodigde dosis (mg), het totale benodigde volume (ml) DARZALEX-oplossing en hoeveel DARZALEX injectieflacons er nodig zijn op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt.
- Controleer of de DARZALEX-oplossing kleurloos tot geel is. Gebruik het product niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.
- Haal met een aseptische techniek een volume 0,9% natriumchloride uit de infusiezak/container dat even groot is als het benodigde volume DARZALEX-oplossing.
- Trek de benodigde hoeveelheid DARZALEX-oplossing op en verdun die tot het juiste volume door deze toe te voegen aan de infusiezak/container met 0,9% natriumchloride (zie rubriek 4.2). De infusiezakken/containers moeten uit polyvinylchloride (PVC), polypropyleen (PP), polyethyleen (PE) of polyolefinemengsel (PP+PE) vervaardigd zijn. Verdun onder gepaste aseptische omstandigheden. Gooi ongebruikte restanten uit de injectieflacon weg.
- Meng de oplossing door de zak/container voorzichtig om te keren. Niet schudden.
- Doe een visuele inspectie van geneesmiddelen voor parenteraal gebruik om te controleren op vaste deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. In de verdunde oplossing kunnen hele kleine, doorschijnende tot witte proteïneachtige deeltjes ontstaan, omdat daratumumab een proteïne is. Gebruik de verdunde oplossing niet indien ondoorschijnende deeltjes, verkleuring of vreemde deeltjes zichtbaar zijn.
- Omdat DARZALEX geen conserveermiddel bevat, dienen verdunde oplossingen binnen 15 uur (inclusief de infusietijd) op kamertemperatuur (15 °C-25 °C) en bij kamerlicht te worden toegediend.
- Indien de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan deze voorafgaand aan de toediening maximaal 24 uur worden bewaard in een gekoelde omgeving (2 °C-8 °C) en beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Dien de verdunde oplossing toe door middel van een intraveneuze infusie met een infusieset uitgerust met een debietregelaar en een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte 0,22 of 0,2 micrometer) van polyethersulfon (PES). Er moeten toedieningssets van polyurethaan (PU), polybutadieen (PBD), PVC, PP of PE worden gebruikt.
- DARZALEX niet toedienen gelijktijdig met andere middelen in dezelfde intraveneuze katheter.
- Gebruikte hoeveelheden van de infusie-oplossing niet bewaren voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2016
Datum van laatste verlenging: 24 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18/12/2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.