

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 5 ml Durchstechflasche enthält 100 mg Daratumumab (20 mg Daratumumab pro ml).

Jede 20 ml Durchstechflasche enthält 400 mg Daratumumab (20 mg Daratumumab pro ml).

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [CHO]) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 5 ml und 20 ml Durchstechflasche DARZALEX enthält 0,4 mmol bzw. 1,6 mmol (9,3 mg bzw. 37,3 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist farblos bis gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DARZALEX ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

DARZALEX soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung soll verfügbar sein.

Dosierung

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (Infusion Related Reactions, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, soll vor und nach der Infusion eine entsprechende Medikation erfolgen. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“, „Behandlung infusionsbedingter Reaktionen“ und Abschnitt 4.4.

Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht (KG) DARZALEX, anzuwenden als intravenöse Infusion gemäß folgendem Dosierungsschema:

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX

| Schema | Wochen |
|------------------|---|
| Wöchentlich | Wochen 1 bis 8 |
| Alle zwei Wochen | Wochen 9 bis 24 |
| Alle vier Wochen | Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression |

Nach der Verdünnung soll DARZALEX mit der in folgender Tabelle 2 angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn die vorangegangene Infusion von Daratumumab gut vertragen wurde.

Tabelle 2: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von DARZALEX

| | Verdünnungsvolumen | Initiale Infusionsgeschwindigkeit (erste Stunde) | Steigerungen der Infusionsgeschwindigkeit | Maximale Infusionsgeschwindigkeit |
|---|--------------------|--|---|-----------------------------------|
| Erste Infusion | 1.000 ml | 50 ml/Stunde | stündlich 50 ml/Stunde | 200 ml/Stunde |
| Zweite Infusion^a | 500 ml | 50 ml/Stunde | stündlich 50 ml/Stunde | 200 ml/Stunde |
| Anschließende Infusionen^b | 500 ml | 100 ml/Stunde | stündlich 50 ml/Stunde | 200 ml/Stunde |

^a Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollen nur vorgenommen werden, wenn die erste Infusion von DARZALEX gut vertragen wurde, definiert als keine IRRs Grad ≥ 1 in den ersten 3 Stunden.

^b Änderungen der Infusionsgeschwindigkeit sollen nur vorgenommen werden, wenn die ersten 2 Infusionen von DARZALEX gut vertragen wurden, definiert als keine IRRs Grad ≥ 1 während der endgültigen Infusionsgeschwindigkeit von ≥ 100 ml/Stunde.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll vor der Infusion von DARZALEX eine Prämedikation erfolgen.

Bei IRRs muss unabhängig vom Schweregrad die Infusion von DARZALEX sofort unterbrochen und die Symptome behandelt werden.

Zur Behandlung von IRRs kann zudem eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit oder ein Abbruch der Behandlung mit DARZALEX erforderlich sein, wie weiter unten beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald der Zustand des Patienten stabil ist, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 2).
- Grad 3 (schwer): Wenn die Intensität der IRR auf Grad 2 oder weniger abnimmt, kann die Fortführung der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 2). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn es bei dem Patienten bei der nachfolgenden Infusion zu einem infusionsbedingten Symptom Grad ≥ 3 kommt, muss DARZALEX dauerhaft abgesetzt werden.
- Grad 4 (lebensbedrohlich): die Behandlung mit DARZALEX ist dauerhaft abzusetzen.

Versäumte Dosis/Dosen

Wurde eine geplante Dosis von DARZALEX versäumt, soll die Dosis sobald wie möglich gegeben und das Dosierungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Empfohlene Begleitmedikationen

Medikation vor der Infusion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, soll allen Patienten etwa 1 Stunde vor jeder Infusion von DARZALEX folgende Prämedikation gegeben werden:

- intravenöses Kortikoid (100 mg Methylprednisolon oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids) plus
- orale Antipyretika (650 bis 1.000 mg Paracetamol) plus
- ein orales oder intravenöses Antihistaminikum (25 bis 50 mg Diphenhydramin oder äquivalent).

Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des intravenösen Kortikoids nach Ermessen des Arztes (auf 60 mg Methylprednisolon) reduziert werden.

Medikation nach der Infusion

Zur Prävention verzögerter IRRs soll am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRRs auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung

Zur Prävention einer Herpes-zoster-Virusreaktivierung soll eine antivirale Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Basierend auf einer Populations-PK-Analyse ist bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin [total bilirubin, TB] 1,0 x bis 1,5 x obere Grenze des Normwerts [ULN] oder Aspartataminotransferase [AST] > ULN) keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (TB > 1,5 x ULN, unabhängig vom AST-Wert) wurde Daratumumab nicht untersucht. Daher können für diese Patienten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Dosisanpassungen werden für nicht erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DARZALEX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

DARZALEX ist zur intravenösen Anwendung. Es wird als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke angewendet. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Über infusionsbedingte Reaktionen (IRRs) wurde bei etwa der Hälfte aller mit DARZALEX behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten sind während und nach der Infusion zu überwachen.

Die IRRs traten am häufigsten (95%) bei der ersten Infusion auf. Fünf Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Symptome waren überwiegend ($\geq 5\%$) eine verstopfte Nase, Schüttelfrost, Husten, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe und Übelkeit; diese hatten einen leichten bis mäßigen Schweregrad. Über schwere IRRs (3%) einschließlich Bronchospasmus (1,3%), Hypertonie (1,3%) und Hypoxie (0,6%) wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen Patienten vor der Behandlung mit DARZALEX eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikoiden erhalten. Bei IRRs jeden Schweregrades soll die Infusion von DARZALEX unterbrochen werden. Bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Fortführung der Infusion soll die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Zur Prävention von verzögerten IRRs sollen bei allen Patienten am ersten und zweiten Tag nach allen Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine entsprechende Medikation (z. B. inhalative Kortikoide, kurz- und langwirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei lebensbedrohlichen IRRs ist die Behandlung mit DARZALEX dauerhaft abzusetzen.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Indirekter Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringen Konzentrationen auf Erythrozyten befindet. Das kann zu einem positiven indirekten Coombs-Test führen. Ein durch Daratumumab beeinflusster indirekter Coombs-Test kann bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion von Daratumumab positiv ausfallen. Es ist zu berücksichtigen, dass an Erythrozyten gebundenes Daratumumab die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren kann. Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten sind nicht beeinflusst.

Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung gemäß den lokalen Standards in Betracht gezogen werden. Eine Genotypisierung der Erythrozyten wird durch Daratumumab nicht beeinflusst und kann jederzeit durchgeführt werden.

Bei einer geplanten Transfusion sind die Bluttransfusionszentren über diese Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests zu informieren (siehe Abschnitt 4.5). Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden.

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden kann; diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5). Diese Interferenz kann eine Bestimmung des vollständigen Ansprechens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGkappa-Myelomprotein beeinflussen.

Sonstige Bestandteile

Jede 5 ml- und 20 ml Durchstechflasche DARZALEX enthält 0,4 mmol bzw. 1,6 mmol (9,3 mg bzw. 37,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1 κ -Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

Daratumumab bindet an CD38 auf Erythrozyten und beeinflusst Kompatibilitätstests, einschließlich Antikörperscreening und Kreuzproben (siehe Abschnitt 4.4). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Phänotypisierung oder eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Interferenz mit Serum-Protein Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE)

Daratumumab kann durch Serum-Protein Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden; diese Methoden werden zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen der SPE und IFE-Assays bei Patienten mit IgGkappa-Myelomprotein führen, was die initiale Bewertung des vollständigen Ansprechens nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) beeinflusst. Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen sind andere Methoden in Erwägung zu ziehen, um die Tiefe des Ansprechens zu beurteilen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine humanen und tierexperimentellen Daten zur Beurteilung des Risikos der Anwendung von Daratumumab während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass monoklonale IgG1-Antikörper nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazentaschranke durchdringen. Deshalb darf Daratumumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass der Nutzen der Behandlung für die Frau die potentiellen Risiken für den Fetus überwiegt. Wenn eine Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger wird, muss sie auf das potentielle Risiko für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht. Mütterliches IgG geht in die Muttermilch über, tritt aber nicht in substantiellen Mengen in den Kreislauf von Neugeborenen und Säuglingen über, da es im Gastrointestinaltrakt abgebaut und nicht resorbiert wird.

Es ist nicht bekannt, ob Daratumumab Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit

DARZALEX zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu potentiellen Auswirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DARZALEX hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren IRRs (48%); siehe Abschnitt 4.4. Andere sehr häufig berichtete Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) waren Fatigue (39%), Fieber (21%), Husten (21%), Übelkeit (27%), Rückenschmerz (23%), Infektion der oberen Atemwege (20%), Anämie (27%), Neutropenie (22%) und Thrombozytopenie (20%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen bei Patienten zusammen, die DARZALEX erhielten. Die Daten basieren auf den Ergebnissen aus drei gepoolten offenen klinischen Studien, in denen 156 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom mit DARZALEX in einer Dosierung von 16 mg/kg behandelt wurden. Die mediane Behandlungsdauer mit DARZALEX betrug 3,3 Monate und die längste Behandlungsdauer 20 Monate.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind, wenn relevant, die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit DARZALEX 16 mg/kg behandelt wurden

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit (alle Grade) | Inzidenz (%) | |
|---|-------------------------------|-------------------------|--------------|----------|
| | | | Alle Grade | Grad 3-4 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Pneumonie** | Sehr häufig | 11 | 6* |
| | Infektion der oberen Atemwege | | 20 | 1* |
| | Nasopharyngitis | | 15 | 0 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Anämie | Sehr häufig | 27 | 17* |
| | Neutropenie | | 22 | 12 |
| | Thrombozytopenie | | 20 | 14 |
| | Lymphopenie | Häufig | 6 | 6 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Appetitminderung | Sehr häufig | 15 | 1* |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig | 12 | 1* |
| Gefäßerkrankungen | Hypertonie | Sehr häufig | 10 | 4* |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Husten | Sehr häufig | 21 | 0 |
| | Verstopfte Nase | | 17 | 0 |
| | Dyspnoe | | 15 | 1* |
| Erkrankungen des | Übelkeit | Sehr häufig | 27 | 0 |

| | | | | |
|---|--|-------------|----|----|
| Gastrointestinaltrakts | Diarrhö | | 16 | 1* |
| | Obstipation | | 15 | 0 |
| | Erbrechen | | 13 | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Rückenschmerz | Sehr häufig | 23 | 2* |
| | Arthralgie | | 17 | 0 |
| | Gliederschmerzen | | 15 | 1* |
| | Muskuloskelettale Schmerzen in der Brust | | 12 | 1* |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fatigue | Sehr häufig | 39 | 2* |
| | Pyrexie | | 21 | 1* |
| | Schüttelfrost | | 10 | 0 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | Infusionsbedingte Reaktion ^a | Sehr häufig | 48 | 3* |

* Kein Grad 4

** Pneumonie schließt auch Streptokokken- und Lobärpneumonie ein

^a Infusionsbedingte Reaktion schließt Begriffe ein, die vom Investigator als infusionsbedingt definiert werden, siehe unten

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen waren unter anderem folgende Nebenwirkungen: eine verstopfte Nase, Husten, Schüttelfrost, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe, Übelkeit (alle $\geq 5\%$), Bronchospasmus (2,6%), Hypertonie (1,3%) und Hypoxie (1,3%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion war 1,5 Stunden (Bereich: 0,02 bis 9,3 Stunden). Die mediane Infusionsdauer der ersten, zweiten und der nachfolgenden Infusionen war 7,0; 4,6 bzw. 3,4 Stunden.

Hämolyse

Es besteht ein theoretisches Risiko für eine Hämolyse. Eine kontinuierliche Überwachung dieses möglichen Sicherheitssignals wird in klinischen Studien und in verfügbaren Sicherheitsdaten nach Marktzulassung erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen liegen nicht vor. In einer klinischen Studie wurden Dosen von bis zu 24 mg/kg KG intravenös angewendet.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung von Daratumumab. Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC24

Wirkmechanismus

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das in hoher Konzentration auf der Oberfläche der Tumorzellen des multiplen Myeloms sowie in unterschiedlichen Konzentrationen auf anderen Zelltypen und Geweben exprimiert wird. Das CD38-Protein hat verschiedene Funktionen, wie z. B. rezeptorvermittelte Adhäsion, Signalübertragung und enzymatische Aktivität.

Es wurde nachgewiesen, dass Daratumumab das *in vivo*-Wachstum von CD38-exprimierenden Tumorzellen stark hemmt. Basierend auf *in vitro*-Studien nutzt Daratumumab möglicherweise verschiedene Effektorfunktionen, was zum immunvermittelten Tumorzelltod führt. Diese Studien weisen darauf hin, dass Daratumumab bei malignen Erkrankungen, die CD38 exprimieren, die Tumorzelllyse durch komplementabhängige Zytotoxizität, antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und antikörperabhängige zelluläre Phagozytose induzieren kann. Ein Teil der myeloiden Suppressorzellen (CD38+MDSCs), der regulatorischen T-Zellen (CD38+T_{regs}) und der B-Zellen (CD38+B_{regs}) ist empfindlich gegenüber der Daratumumab-vermittelten Zellyse.

Daratumumab löste *in vitro* nach Fc-vermittelter Vernetzung Apoptose aus. Darüber hinaus modulierte Daratumumab die enzymatische Aktivität von CD38 durch Hemmung der Cyclaseaktivität und Stimulierung der Hydrolaseaktivität. Die klinische Bedeutung dieser *in vitro* beobachteten Effekte und deren Auswirkungen auf das Tumorwachstum sind nicht vollständig geklärt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Natürliche Killer(NK)- und T-Zellzahl

Es ist bekannt, dass NK-Zellen CD38 in hohem Maße exprimieren und für die durch Daratumumab vermittelte Zellyse empfänglich sind. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine Abnahme der absoluten Zellzahlen und des Prozentsatzes der Gesamt-NK-Zellen (CD16+CD56+) sowie der aktivierten NK-Zellen (CD16+CD56^{dim}) im peripheren Gesamtblut und im Knochenmark beobachtet. Zwischen den Ausgangswerten der NK-Zellen oder der Kinetik der NK-Zell-Abnahme und dem klinischen Ansprechen bestand jedoch kein Zusammenhang.

Von den T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen und des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Gesamtblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde mit der DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht war, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen.

Immunogenität

Patienten (n = 199) wurden zu mehreren Zeitpunkten der Behandlung und bis zu 8 Wochen nach Ende der Behandlung auf Antikörperreaktionen untersucht, die sich gegen Daratumumab richten. Nach Beginn der Behandlung mit Daratumumab wurde keiner der Patienten positiv auf Anti-Daratumumab-Antikörper getestet.

Der eingesetzte Test hat jedoch Grenzen hinsichtlich der Detektion von gegen Daratumumab gerichteten Antikörpern bei hohen Daratumumab-Konzentrationen. Daher konnte die Inzidenz für die Bildung von Antikörpern unter Umständen nicht zuverlässig bestimmt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von DARZALEX zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom wurden in zwei offenen Studien nachgewiesen.

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg KG DARZALEX bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11% der Patienten waren \geq 75 Jahre, 49% waren Männer und 79% Kaukasier. Die Patienten hatten zuvor im Median 5 Therapielinien erhalten. 80% der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien

beinhalteten Bortezomib (99%), Lenalidomid (99%), Pomalidomid (63%) und Carfilzomib (50%). Vor Studienbeginn waren 97% der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 95% waren sowohl gegen einen Proteasom-Inhibitor (PI) als auch gegen einen Immunmodulator (IMiD) refraktär, 77% waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 63% gegen Pomalidomid und 48% gegen Carfilzomib.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der vorher festgelegten Zwischenanalyse, die auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) basieren, sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Vom IRC beurteilte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MMY2002

| Wirksamkeitsendpunkt | DARZALEX 16 mg/kg n = 106 |
|---|-------------------------------|
| Gesamtansprechrates ¹ (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)] 95% CI (%) | 31 (29,2) (20,8, 38,9) |
| Stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) [n (%)] | 3 (2,8) |
| Vollständiges Ansprechen (CR) [n] | 0 |
| Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) [n (%)] | 10 (9,4) |
| Partielles Ansprechen (PR) [n (%)] | 18 (17,0) |
| Klinische Nutzenrate (ORR + MR) [n(%)] | 36 (34,0) |
| Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95% CI)] | 7,4 (5,5, NE) |
| Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)] | 1 (0,9; 5,6) |

¹ Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Kriterien der International Myeloma Working Group)

CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); NE = Nicht bestimmbar (Not Estimable); MR = minimales Ansprechen (Minimal Response)

Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) in Studie MMY2002 war unabhängig von der Art der vorangegangenen Anti-Myelomtherapie ähnlich.

Bei einem Update des Überlebens mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,7 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) 17,5 Monate (95% CI: 13,7, nicht schätzbar).

In der Studie GEN501 erhielten 42 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg KG DARZALEX bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 44 bis 76 Jahre), 64 % waren Männer und 76 % Kaukasier. Die Patienten in der Studie hatten zuvor im Median 4 Therapielinien erhalten. 74% der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (100%), Lenalidomid (95%), Pomalidomid (36%) und Carfilzomib (19%). Vor Studienbeginn waren 76% der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 64% waren sowohl gegen einen PI als auch gegen einen IMiD refraktär, 60% waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 36% gegen Pomalidomid und 17% gegen Carfilzomib.

Eine vorher festgelegte Zwischenanalyse ergab, dass die Behandlung mit Daratumumab in der Dosis von 16 mg/kg zu einer ORR von 36% mit einer CR bei 5% und einer VGPR bei 5% führte. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Ansprechens betrug 1 Monat (Bereich: 0,5 bis 3,2 Monate). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (95% CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

Bei einem Update des Überlebens mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten wurde das mediane OS nicht erreicht (95% CI: 19,9 Monate, nicht schätzbar). 74% der Patienten waren noch am Leben.

Kardiale Elektrophysiologie

Daratumumab geht als großes Protein nur mit geringer Wahrscheinlichkeit direkte Interaktionen mit Ionenkanälen ein. Der Einfluss von Daratumumab auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen Studie (Studie GEN501) bei 83 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach Gabe von Daratumumab-Infusionen (4 bis 24 mg/kg) untersucht. Lineare gemischte PK-PD-Analysen

zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d.h. größer als 20ms) bei maximaler Konzentration von Daratumumab (C_{\max}).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für DARZALEX eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Daratumumab nach intravenöser Gabe wurde bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom in Dosen von 0,1 mg/kg bis 24 mg/kg untersucht. Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell von Daratumumab entwickelt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daratumumab zu beschreiben und den Einfluss von Kovariaten auf die Disposition von Daratumumab bei Patienten mit multiplem Myelom zu untersuchen. Die populationspharmakokinetische Analyse schloss 223 Patienten ein, die DARZALEX in zwei klinischen Studien erhielten (150 Patienten erhielten 16 mg/kg).

In den Kohorten mit 1 bis 24 mg/kg stiegen die maximalen Serumkonzentrationen (C_{\max}) nach der ersten Dosis etwa proportional zur Dosis an. Das Verteilungsvolumen war konsistent mit einer initialen Verteilung in das Plasmakompartiment. Nach der letzten wöchentlichen Infusion stieg die C_{\max} mehr als dosisproportional an, was mit der Zielstruktur-vermittelten Arzneimittel-Disposition übereinstimmte. Die Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the Curve, AUC) war mehr als dosisproportional und die Clearance (Cl) nahm mit steigender Dosis ab. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass CD38 in höheren Dosen möglicherweise gesättigt wird, wonach der Einfluss der Zielstruktur-Bindung auf die Clearance minimiert wird und sich die Clearance von Daratumumab der linearen Clearance von endogenem IgG1 nähert. Die Clearance nahm auch bei mehrfachen Dosen ab, was mit der Abnahme der Tumorlast in Zusammenhang stehen kann.

Die terminale Halbwertszeit nimmt mit steigender Dosis und wiederholter Gabe zu. Die mittlere (Standardabweichung [SD]) geschätzte terminale Halbwertszeit von Daratumumab nach der ersten Dosis von 16 mg/kg betrug 9 Tage (4,3 Tage). Die geschätzte terminale Halbwertszeit von Daratumumab nach der letzten Dosis von 16 mg/kg war erhöht, es gibt jedoch nur unzureichende Daten für eine zuverlässige Bestimmung. Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse lag die mittlere (SD), mit nicht spezifischer linearer Elimination assoziierte Halbwertszeit bei etwa 18 Tagen (9 Tage); dies ist die terminale Halbwertszeit, die bei vollständiger Sättigung der Zielstruktur-vermittelten Clearance und wiederholter Gabe erwartet werden kann.

Am Ende der wöchentlichen Gabe entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema und einer Dosis von 16 mg/kg betrug die mittlere (SD) Serum- C_{\max} 915 Mikrogramm/ml (410,3 Mikrogramm/ml) und war damit um etwa das 2,9-Fache höher als nach der ersten Infusion. Die mittlere (SD) Serumkonzentration vor der nächsten wöchentlichen Gabe (Talspiegel) betrug 573 Mikrogramm/ml (331,5 Mikrogramm/ml).

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse wird das Steady State von Daratumumab etwa nach 5 Monaten in der Phase mit 4-wöchentlicher Dosierung (ab der 21. Infusion) erreicht. Das mittlere (SD) Verhältnis der C_{\max} im Steady State zur C_{\max} nach der ersten Dosis betrug 1,6 (0,5). Das mittlere (SD) zentrale Verteilungsvolumen betrug 56,98 ml/kg (18,07 ml/kg).

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Körpergewicht als statistisch signifikante Kovariate für die Daratumumab-Clearance identifiziert. Deshalb ist die auf dem Körpergewicht basierende Dosierung eine geeignete Dosierungsstrategie für Patienten mit multiplem Myelom.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter (Bereich: 31 bis 84 Jahre) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Daratumumab hatte. Die Exposition von Daratumumab war bei jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre, n = 127) und älteren Patienten (Alter ≥ 65 Jahre, n = 96; Alter ≥ 75 Jahre, n = 18; Alter ≥ 85 Jahre, n = 0) vergleichbar.

Das Geschlecht [weiblich (n = 91), männlich (n = 132)] hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Daratumumab.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse basierend auf vorbestehenden Daten zur Nierenfunktion von Patienten, die Daratumumab erhielten, durchgeführt. Diese Analyse schloss 71 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 90 ml/min), 78 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl < 90 und ≥ 60 ml/min), 68 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl < 60 und ≥ 30 ml/min) und 6 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (CrCl < 30 ml/min) ein. Zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und den Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion einen Einfluss auf die Elimination von Daratumumab haben, da IgG1-Moleküle wie Daratumumab nicht über Stoffwechselwege in der Leber metabolisiert werden.

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse basierend auf vorbestehenden Daten zur Leberfunktion von 223 Patienten durchgeführt, um den Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Daratumumab zu untersuchen. Zur Definition einer Leberfunktionsstörung wurden die Kriterien einer hepatischen Dysfunktion des National Cancer Institute (NCI) verwendet. Zwischen den Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (TB 1,0 x bis 1,5 x ULN oder AST > ULN; n = 34) und den Patienten mit normaler Leberfunktion (TB und AST ≤ ULN; n = 189) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet. Bei Patienten mit mäßiger (TB > 1,5 x bis 3 x ULN und jeder AST-Wert) oder schwerer Leberfunktionsstörung (TB > 3 x ULN und jeder AST-Wert) wurde Daratumumab nicht untersucht.

Ethnische Zugehörigkeit

In einer populationspharmakokinetischen Analyse war die Exposition von Daratumumab bei weißen (n = 197) und nicht weißen (n = 26) Patienten ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Daten stammen aus Studien mit Daratumumab bei Schimpansen und mit einem Anti-CD38-Antikörper-Surrogat bei Cynomolgus-Affen. Es wurden keine Untersuchungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe durchgeführt.

Kanzerogenität und Mutagenität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung des kanzerogenen Potentials von Daratumumab durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der potentiellen Wirkungen von Daratumumab auf Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bestimmung potentieller Wirkungen von Daratumumab auf die Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99%
Mannitol (E421)
Polysorbat 20
Natriumacetat-Trihydrat
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

18 Monate

Nach Verdünnung

Die Infusionslösung soll unmittelbar nach Zubereitung verwendet werden, es sei denn die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls die Infusionslösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung darf maximal 24 Stunden lichtgeschützt bei Kühlschranktemperatur (2 °C-8 °C) aufbewahrt werden, gefolgt von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C-25 °C) und Raumlicht.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

20 ml Konzentrat mit 400 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen DARZALEX-Lösung und die Anzahl der benötigten DARZALEX-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die DARZALEX-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 0,9%iger Natriumchloridlösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der DARZALEX-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der DARZALEX-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 0,9%ige Natriumchloridlösung enthält (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Da DARZALEX kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C - 25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C - 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- DARZALEX nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Janssen Biologics Ireland
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedsstaat soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor Markteinführung von DARZALEX (Daratumumab) den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials bezüglich einer erhöhten Aufmerksamkeit hinsichtlich bedeutender identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene mit der nationalen zuständigen Behörde abstimmen und entsprechende Anweisungen zum Umgang damit bereitstellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll für jeden Mitgliedsstaat, in dem DARZALEX (Daratumumab) vermarktet wird, sicherstellen, dass das gesamte medizinische Fachpersonal, welches an der Verschreibung, der Abgabe und dem Erhalt dieses Produkts beteiligt ist, sowie die Patienten Zugang zu diesen Anweisungen haben/diese zur Verfügung gestellt bekommen.

Die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken sollen die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken mit Empfehlungen zum Umgang mit den Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen und wie diese Risiken zu minimieren sind;
- Einen Patientenausweis.

Die Anweisungen für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken sollen die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Vor Beginn der Behandlung mit Daratumumab sollten Patienten typisiert und gescreent werden; eine Phänotypisierung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden;
- Der durch Daratumumab induzierte positive indirekte Coombs-Test (der mit der Kreuzprobe interferiert) kann bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen;
- An Erythrozyten gebundenes Daratumumab kann die Erkennung von Antikörpern gegen Minor-Antigene im Serum von Patienten maskieren;
- Die Bestimmung der Blutgruppe und des Rhesusfaktors von Patienten wird nicht beeinflusst;
- Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz durch Daratumumab sind unter anderem die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Daratumumab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden. Alternativ kann auch eine Genotypisierung in Betracht gezogen werden;
- Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh(D)-kompatible Erythrozytenkonzentrate gemäß den Standards der Blutbanken gegeben werden;
- Bei einer geplanten Transfusion soll das medizinische Fachpersonal die Bluttransfusionszentren über die Interferenz mit indirekten Antiglobulin-Tests informieren;
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Fachinformation heranzuziehen;
- Hinweise zur Notwendigkeit, den Patientenausweis an die Patienten auszuhändigen und sie darauf hinzuweisen, die Packungsbeilage heranzuziehen.

Der Patientenausweis soll die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Einen Warnhinweis für das gesamte medizinische Fachpersonal, das im Rahmen der Therapie -einschließlich Notfallsituationen- in die Behandlung des Patienten eingebunden ist, dass der Patient DARZALEX (Daratumumab) erhält und dass diese Behandlung mit bedeutenden identifizierter Risiken für die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test zur Bestimmung von Antikörpern gegen Minor-Antigene assoziiert ist, welche bis zu 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen kann. Zudem eine deutliche Empfehlung, dass der Patient seinen Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende weiterhin mit sich tragen soll;
- Kontaktdaten des Arztes, der DARZALEX (Daratumumab) verschrieben hat;
- Hinweise zur Notwendigkeit, die Gebrauchsinformation heranzuziehen.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

| Beschreibung | Fällig am |
|---|--------------------|
| Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Ergebnisse der Studie MMY3003, einer randomisierten Phase-III Studie, welche Lenalidomid und Dexamethason mit und ohne Daratumumab bei Patienten mit zuvor behandeltem multiplen Myelom untersucht, vorlegen, um die Unsicherheiten im Hinblick auf das Design der einarmigen Pivotalstudie, auf der die Genehmigung von DARZALEX beruht, zu adressieren. | 30. September 2017 |
| Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll die Ergebnisse der Studie MMY3004, einer randomisierten Phase-III Studie, welche Bortezomib und Dexamethason mit und ohne Daratumumab bei Patienten mit zuvor behandeltem multiplen Myelom untersucht, vorlegen, um die Unsicherheiten im Hinblick auf das Design der einarmigen Pivotalstudie, auf der die Genehmigung von DARZALEX beruht, zu adressieren. | 31. Dezember 2016 |

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (100 mg/400 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Daratumumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 100 mg Daratumumab (20 mg/ml).
Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 400 mg Daratumumab (20 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Essigsäure 99%, Mannitol (E421), Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche, 100 mg/5 ml
1 Durchstechflasche, 400 mg/20 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nicht schütteln.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Daratumumab
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Daratumumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DARZALEX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DARZALEX beachten?
3. Wie ist DARZALEX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DARZALEX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DARZALEX und wofür wird es angewendet?

Was DARZALEX ist

DARZALEX ist ein Arzneimittel gegen Krebserkrankungen, das den Wirkstoff Daratumumab enthält. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „monoklonale Antikörper“ bezeichnet werden. Monoklonale Antikörper sind Proteine, die dazu entwickelt wurden, bestimmte Zielstrukturen im Körper zu erkennen und an diese zu binden. Daratumumab wurde dazu entwickelt, an spezifische Krebszellen in Ihrem Körper zu binden, so dass Ihr Immunsystem diese Krebszellen zerstören kann.

Wofür DARZALEX angewendet wird

DARZALEX wird bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet, die eine bestimmte Krebserkrankung haben, die „multiples Myelom“ genannt wird. Dies ist eine Krebserkrankung des Knochenmarks. DARZALEX wird angewendet, wenn Ihre Krebserkrankung nicht auf die Behandlung angesprochen hat oder nach bestimmten Behandlungen wiedergekommen ist.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von DARZALEX beachten?

DARZALEX darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Daratumumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn dieser Punkt auf Sie zutrifft, darf DARZALEX bei Ihnen nicht angewendet werden. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Ihnen DARZALEX gegeben wird.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen DARZALEX gegeben wird:

Infusionsbedingte Reaktionen

DARZALEX wird als Infusion (als Tropf) in eine Vene gegeben. Reaktionen auf die Infusion können während der Gabe oder in den ersten 3 Tagen danach auftreten. Daher erhalten Sie vor und nach jeder Infusion von DARZALEX Arzneimittel, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen verringern sollen (siehe Abschnitt 3 „Arzneimittel, die während der Behandlung mit DARZALEX angewendet werden“).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der am Anfang von Abschnitt 4 aufgeführten infusionsbedingten Reaktionen bemerken.

Falls es bei Ihnen zu infusionsbedingten Reaktionen kommt, brauchen Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel oder die Infusion muss eventuell verlangsamt oder beendet werden. Wenn diese Reaktionen abklingen oder sich bessern, kann die Infusion fortgesetzt werden.

Diese Reaktionen treten am ehesten bei der ersten Infusion auf. Wenn Sie einmal eine infusionsbedingte Reaktion hatten, ist ein erneutes Auftreten weniger wahrscheinlich. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, DARZALEX nicht anzuwenden, wenn Sie eine starke infusionsbedingte Reaktion hatten.

Bluttransfusionen

Wenn Sie eine Bluttransfusion benötigen, wird bei Ihnen zunächst eine Blutuntersuchung zur Bestimmung Ihrer Blutmerkmale durchgeführt. DARZALEX kann die Ergebnisse dieser Blutuntersuchung verfälschen. Weisen Sie die Person, die die Blutuntersuchung vornimmt, darauf hin, dass Sie mit DARZALEX behandelt werden.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie DARZALEX nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren, da die Auswirkungen dieses Arzneimittels auf Kinder und Jugendliche nicht bekannt sind.

Anwendung von DARZALEX zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Dies gilt auch für rezeptfreie und pflanzliche Arzneimittel.

Schwangerschaft

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor DARZALEX bei Ihnen angewendet wird, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob der Nutzen der Behandlung mit diesem Arzneimittel für Sie größer ist als das Risiko für Ihr ungeborenes Kind.

Empfängnisverhütung

Frauen, die DARZALEX erhalten, müssen während der Behandlung und für weitere 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Sie werden gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob der Nutzen des Stillens gegenüber den Risiken für Ihr Kind überwiegt, da das Arzneimittel in die Muttermilch übergehen kann und nicht bekannt ist, wie es Ihr Kind beeinflusst.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Anwendung von DARZALEX können Sie sich müde fühlen. Dies kann Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

DARZALEX enthält Natrium

Jede 5 ml Durchstechflasche DARZALEX enthält 0,4 mmol (9,3 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Jede 20 ml Durchstechflasche DARZALEX enthält 1,6 mmol (37,3 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie ist DARZALEX anzuwenden?

Wie viel angewendet wird

Ihr Arzt wird Ihre DARZALEX-Dosis berechnen – diese ist abhängig von Ihrem Körpergewicht.

Die übliche Anfangsdosis von DARZALEX beträgt 16 mg pro kg Körpergewicht:

- Sie erhalten das Arzneimittel in den ersten 8 Wochen einmal wöchentlich,
- dann für weitere 16 Wochen einmal alle 2 Wochen
- und anschließend einmal alle 4 Wochen

Wie das Arzneimittel angewendet wird

DARZALEX wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Es wird über mehrere Stunden als Tropf in eine Vene („intravenöse Infusion“) gegeben.

Arzneimittel, die während der Behandlung mit DARZALEX angewendet werden

Möglicherweise werden Ihnen Arzneimittel gegeben, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Gürtelrose (*Herpes zoster*) zu verringern.

Vor jeder Infusion von DARZALEX erhalten Sie Arzneimittel, um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen zu verringern. Das können unter anderem Folgende sein:

- Arzneimittel gegen eine allergische Reaktion (Antihistaminika)
- Arzneimittel gegen Entzündungen (Kortikoide)
- Arzneimittel gegen Fieber (z. B. Paracetamol)

Nach jeder Infusion von DARZALEX wird man Ihnen Arzneimittel geben (z. B. Kortikoide), um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen zu verringern.

Patienten mit Atemproblemen

Wenn Sie Atemprobleme haben, wie beispielsweise Asthma oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), wird man Ihnen Arzneimittel zum Inhalieren geben, die Ihre Atemprobleme lindern:

- Arzneimittel zur Erweiterung der Luftwege in Ihren Lungen (Bronchodilatoren)
- Arzneimittel zur Verringerung von Schwellungen und Reizungen Ihrer Lungen (Kortikoide)

Wenn bei Ihnen zu viel DARZALEX angewendet wurde

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal gegeben. Im unwahrscheinlichen Fall, dass Sie zu viel erhalten (Überdosierung), wird Ihr Arzt Sie auf Nebenwirkungen überwachen.

Wenn Sie den Termin für Ihre Infusion von DARZALEX versäumt haben

Es ist sehr wichtig, dass Sie alle Ihre Termine einhalten, um sicherzustellen, dass die Behandlung bestmöglich wirken kann. Wenn Sie einen Termin versäumt haben, vereinbaren Sie sobald wie möglich einen neuen Termin.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie während der Infusion oder in den ersten 3 Tagen nach der Infusion eines der folgenden Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion bemerken. In diesem Fall brauchen Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel oder die Infusion muss eventuell verlangsamt oder beendet werden.

Diese Reaktionen sind sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schüttelfrost
- Halsschmerzen, Husten
- Übelkeit
- Eine juckende, laufende oder verstopfte Nase
- Kurzatmigkeit oder andere Atemprobleme

Wenn bei Ihnen eine dieser infusionsbedingten Reaktionen auftritt, informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Fieber
- Appetitverlust
- Starke Müdigkeit
- Durchfall, Verstopfung, Erbrechen
- Kopfschmerzen
- Schmerzen in Rücken, Gelenken, Brust, Armen und Beinen
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Infektionen der Atemwege, z. B. der Nase, der Nasennebenhöhlen oder des Halses
- Verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen, die den Sauerstoff im Blut transportieren (Anämie)
- Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen, die die Bekämpfung von Infektionen unterstützen (Neutropenie, Lymphopenie)
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen (Thrombozytopenie).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden können.

5. Wie ist DARZALEX aufzubewahren?

DARZALEX wird im Krankenhaus oder in der Praxis aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Das medizinische Fachpersonal wird Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden, entsorgen. Diese Maßnahmen tragen zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DARZALEX enthält

- Der Wirkstoff ist Daratumumab. 1 ml Konzentrat enthält 20 mg Daratumumab. Jede Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 100 mg Daratumumab. Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 400 mg Daratumumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure 99%, Mannitol (E421), Polysorbat 20, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe „DARZALEX enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie DARZALEX aussieht und Inhalt der Packung

DARZALEX ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und ist eine farblose bis gelbe Flüssigkeit.

DARZALEX ist in Packungen mit je 1 Durchstechflasche aus Glas erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen DARZALEX-Lösung und die Anzahl der benötigten DARZALEX-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die DARZALEX-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 0,9%iger Natriumchloridlösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der DARZALEX-Lösung entspricht.

- Die erforderliche Menge der DARZALEX-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 0,9%ige Natriumchloridlösung enthält (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumumab ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.
- Da DARZALEX kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C - 25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C - 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- DARZALEX nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.