

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 [Chinese Hamster Ovary, 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:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- 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.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (*infusion related reactions*, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Infusion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“, „Behandlung infusionsbedingter Reaktionen“ und Abschnitt 4.4.

Dosierung

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 1 anzuwenden ist.

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg/Woche angewendet werden (oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 2 anzuwenden ist.

Tabelle 2: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen **einmal** wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5. Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit DARZALEX, siehe Abschnitt 5.1.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3 anzuwenden ist.

Tabelle 3: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosismotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)

^a Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet

^b Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib (Schema im 3-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX, die als intravenöse Infusion gemäß dem Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 4: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre, Untergewicht (BMI < 18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Infusionsgeschwindigkeit

Nach der Verdünnung soll DARZALEX mit der in folgender Tabelle 5 angegebenen initialen Infusionsgeschwindigkeit intravenös angewendet werden. Die dort angegebene schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur in Betracht gezogen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.

Um die Anwendung zu erleichtern, kann die erste verordnete Dosis von 16 mg/kg in Woche 1 auf zwei aufeinanderfolgende Tage aufgeteilt werden, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2, siehe untenstehende Tabelle 5.

Tabelle 5: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von DARZALEX (16 mg/kg)

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindigkeit (erste Stunde)	Steigerung der Geschwindigkeit ^a	Maximale Geschwindigkeit
Infusion in Woche 1				
<i>Option 1 (Infusion einer Einzeldosis)</i>				
Woche 1, Tag 1 (16 mg/kg)	1 000 ml	50 ml/Stunde	stündlich 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde

<i>Option 2 (Infusion einer geteilten Dosis)</i>				
Woche 1, Tag 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Woche 1, Tag 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Infusion in Woche 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Anschließende Infusionen (ab Woche 3, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/Stunde	ständig 50 ml/Stunde	200 ml/Stunde

^a Eine schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit soll nur vorgenommen werden, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten.

^b Ein Verdünnungsvolumen von 500 ml für die Dosis von 16 mg/kg soll nur verwendet werden, wenn in der vorherigen Woche keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist ein Verdünnungsvolumen von 1 000 ml anzuwenden.

^c Eine Änderung der initialen Infusionsgeschwindigkeit (100 ml/Stunde) bei den anschließenden Infusionen (d. h. ab Woche 3) soll nur vorgenommen werden, wenn während der vorherigen Infusion keine IRRs aufgetreten sind. Anderenfalls ist gemäß den in der Tabelle genannten Anweisungen für die Infusionsgeschwindigkeit in Woche 2 fortzufahren.

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen vor der Infusion von DARZALEX entsprechende Arzneimittel angewendet werden.

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 im Folgenden beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

- Grad 1-2 (leicht bis mäßig): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, 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 klinisch angemessenen Schritten und Intervallen bis zu einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 200 ml/Stunde erfolgen (Tabelle 5).
- Grad 3 (schwer): Sobald die infusionsbedingten Symptome abgeklungen sind, kann der erneute Start der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die Reaktion 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 5). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn eine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder höher zum dritten Mal auftritt, muss DARZALEX dauerhaft abgesetzt werden.
- Grad 4 (lebensbedrohlich): Die Behandlung mit DARZALEX ist dauerhaft abzusetzen.

Versäumte Dosis

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

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von DARZALEX werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle einer hämatologischen Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit DARZALEX angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

Empfohlene Begleitmedikationen

Arzneimittel vor der Infusion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1-3 Stunden vor jeder Infusion von DARZALEX folgende Arzneimittel gegeben werden:

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent, intravenös angewendet. Nach der zweiten Infusion kann die Dosis des Kortikoids reduziert werden (60 mg orales oder intravenöses Methylprednisolon).
 - Kombinationstherapie:
20 mg Dexamethason (oder Äquivalent), angewendet vor jeder Infusion von DARZALEX. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an DARZALEX-Infusionstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).
Dexamethason wird vor der ersten Infusion von DARZALEX intravenös angewendet. Vor den anschließenden Infusionen kann eine orale Anwendung in Betracht gezogen werden. Zusätzliche Kortikoide als Teil weiterer Hintergrundregime (z. B. Prednison) sollen an DARZALEX-Infusionstagen nicht eingenommen werden, wenn Patienten Dexamethason als Arzneimittel für die Prämedikation erhalten haben.
- Antipyretika (650 bis 1 000 mg orales Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Infusion

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen nach der Infusion folgende Arzneimittel gegeben werden:

Monotherapie:

Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion (beginnend am Tag nach der Infusion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.

Kombinationstherapie:

Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Infusion von DARZALEX in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Infusion von DARZALEX ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz und lang wirksamer 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 populationspharmakokinetischen Analysen 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 populationspharmakokinetischen Analysen sind bei Patienten mit Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassungen erforderlich (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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

DARZALEX kann schwere IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Reaktionen können lebensbedrohlich sein und es wurden Fälle mit tödlichem Ausgang berichtet.

Alle Patienten sollen während der gesamten Infusion auf IRRs überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine IRR beliebigen Grades auftritt, ist die Überwachung nach der Infusion so lange fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind.

In klinischen Studien wurden IRRs bei etwa der Hälfte aller mit DARZALEX behandelten Patienten berichtet.

Die IRRs traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf und waren meistens vom Grad 1–2 (siehe Abschnitt 4.8). Vier Prozent aller Patienten hatten bei mehr als einer Infusion eine IRR. Zu schweren IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie, Larynxödem und Lungenödem. Symptome waren überwiegend eine verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, Schüttelfrost, Erbrechen und Übelkeit. Weniger häufige Symptome waren keuchende Atmung, allergische Rhinitis, Pyrexie, Beschwerden im Brustraum, Juckreiz und Hypotonie (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 und bei Bedarf sollen IRRs medikamentös behandelt und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Patienten mit IRRs vom Grad 1, 2 oder 3 soll die Infusionsgeschwindigkeit bei Fortführung der Infusion reduziert werden. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Infusionsreaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfall-Reanimation einzuleiten. Die Behandlung mit DARZALEX ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach DARZALEX-Infusionen orale Kortikoide angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion eine Anwendung entsprechender Arzneimittel (z. B. inhalative Kortikoide, kurz und lang wirksame Bronchodilatoren) in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie/Thrombozytopenie

DARZALEX kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8). Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Eine verzögerte Anwendung von DARZALEX kann erforderlich sein, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Eine Dosisreduktion von DARZALEX wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration 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.

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die DARZALEX erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit DARZALEX bestimmt werden.

Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit DARZALEX und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die unter DARZALEX eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit DARZALEX unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der DARZALEX-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

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 entspricht 0,46 % bzw. 1,86 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen von Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

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, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

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 substanziellen 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. Jedoch 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 häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (≥ 20 % der Patienten) waren IRRs, Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Pyrexie, Dyspnoe, Husten, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, periphere Ödeme, Asthenie, periphere sensorische Neuropathie und Infektion der oberen Atemwege. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Sepsis, Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Lungenödem, Influenza, Pyrexie, Dehydratation, Diarrhö und Vorhofflimmern.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen bei Patienten zusammen, die DARZALEX erhielten. Die Daten stammen von 2 066 Patienten mit multiplem Myelom, die mit DARZALEX (16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, darunter 1 910 Patienten, die DARZALEX in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten und 156 Patienten, die DARZALEX als Monotherapie erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt.

In der Studie MMY3006 war die Anzahl der gesammelten CD34+-Zellen im D-VTd-Arm im Vergleich zum VTd-Arm numerisch niedriger (Median: D-VTd: $6,3 \times 10^6/\text{kg}$; VTd $8,9 \times 10^6/\text{kg}$). Bei Patienten mit abgeschlossener Mobilisierung erhielten mehr Patienten im D-VTd-Arm Plerixafor als im VTd-Arm (D-VTd: 21,7 %; VTd: 7,9 %). Die Raten des Anwachsens der Stammzellen (Engraftment) und der hämatopoetischen Rekonstitution waren bei den transplantierten Patienten in den Armen D-VTd und VTd ähnlich (D-VTd: 99,8 %; VTd: 99,6 %; gemessen anhand der Erholung von Neutrophilen $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$, Leukozyten $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ und Thrombozyten $> 50 \times 10^9/\text{l}$ ohne Transfusion).

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	41	3
	Bronchitis ^a		17	2
	Pneumonie ^a		16	10
	Harnwegsinfektion	Häufig	8	1
	Influenza		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Zytomegalievirus-Infektion ^a		1	<1*
	Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung ^b	Gelegentlich	-	-
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie ^a	Sehr häufig	44	39
	Thrombozytopenie ^a		31	19
	Anämie ^a		27	12
	Lymphopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		12	6
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion ^b	Selten	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	12	1
	Hyperglykämie	Häufig	7	3
	Hypokalzämie		6	1
	Dehydratation		3	1*
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	32	3
	Kopfschmerzen		12	< 1*
	Parästhesie		11	< 1
	Synkope	Häufig	2	2*
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	4	1
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^a	Sehr häufig	10	5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^a	Sehr häufig	25	<1*
	Dyspnoe ^a		21	3
	Lungenödem ^a	Häufig	1	<1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation	Sehr häufig	33	1
	Diarrhö		32	4
	Übelkeit		26	2*
	Erbrechen		16	1*
	Pankreatitis ^a	Häufig	1	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	18	2
	Muskelspasmen		14	<1*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig	26	4
	Peripheres Ödem ^a		26	1
	Pyrexie		23	2
	Asthenie		21	2
	Schüttelfrost	Häufig	9	<1*

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion ^c	Sehr häufig	40	4
---	---	-------------	----	---

* Kein Grad 4

^a Gibt eine Gruppierung von Begriffen an

^b Nebenwirkung nach Markteinführung

^c Infusionsbedingte Reaktion schließt Begriffe ein, die von Prüfarzten als infusionsbedingt definiert wurden, siehe unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)

In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapien; n=2 066) betrug die Inzidenz für IRRs aller Grade 37 % bei der ersten Infusion von DARZALEX (16 mg/kg, Woche 1), 2 % bei der Infusion in Woche 2 und insgesamt 6 % bei anschließenden Infusionen. Weniger als 1 % der Patienten hatte bei der Infusion in Woche 2 oder anschließenden Infusionen eine IRR Grad 3/4.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion betrug 1,5 Stunden (Bereich: 0 bis 72,8 Stunden). Die Häufigkeit von Unterbrechungen/Anpassungen der Infusion aufgrund von Reaktionen lag bei 36 %. Die mediane Infusionsdauer bei 16 mg/kg der Infusionen in der 1. Woche, 2. Woche und der anschließenden Infusionen betrug etwa 7, 4 bzw. 3 Stunden.

Schwere IRRs waren Bronchospasmus, Dyspnoe, Larynxödem, Lungenödem, Hypoxie und Hypertonie. Andere IRRs umfassten eine verstopfte Nase, Husten, Schüttelfrost, Rachenreizung, Erbrechen und Übelkeit (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Unterbrechung der DARZALEX-Anwendung in der ASZT-Situation (Studie MMY3006) über einen Median von 3,75 Monaten (Bereich: 2,4 bis 6,9) betrug die Inzidenz von IRRs bei Wiedereinleitung von DARZALEX 11 % bei der ersten Infusion nach ASZT. Die Infusionsrate/das Verdünnungsvolumen, die bei der Wiedereinleitung verwendet wurden, waren diejenigen, die für die letzte DARZALEX-Infusion vor der Unterbrechung wegen ASZT verwendet wurden. Die bei der Wiedereinleitung von DARZALEX nach ASZT auftretenden IRRs stimmten in Bezug auf Symptome und Schweregrad (Grade 3/4: < 1 %) mit denen in früheren Studien in Woche 2 oder nachfolgenden Infusionen berichteten überein.

In der Studie MMY1001 wurde den Patienten, die eine Daratumumab-Kombinationstherapie erhielten (n=97), die erste Dosis von 16 mg/kg Daratumumab in Woche 1 aufgeteilt über zwei Tage gegeben, d. h. jeweils 8 mg/kg an Tag 1 und an Tag 2. Die Inzidenz IRRs aller Grade betrug 42 %, wobei 36 % der Patienten an Tag 1 von Woche 1 IRRs zeigten, 4 % der Patienten an Tag 2 von Woche 1 und 8 % bei den anschließenden Infusionen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion betrug 1,8 Stunden (Bereich: 0,1 bis 5,4 Stunden). Die Häufigkeit von Unterbrechungen der Infusion aufgrund von Reaktionen lag bei 30 %. Die mediane Infusionsdauer betrug 4,2 Stunden in Woche 1-Tag 1; 4,2 Stunden in Woche 1-Tag 2 und 3,4 Stunden bei den anschließenden Infusionen.

Infektionen

Bei Patienten in den DARZALEX-Kombinationsstudien wurden Infektionen Grad 3 oder 4 wie folgt berichtet:

Studien mit rezidierten/refraktären Patienten: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; D-VTd: 22 %, VTd: 20 %.

Pneumonie war in allen Studien die am häufigsten berichtete schwere Infektion (Grad 3 oder 4). In aktiv kontrollierten Studien kam es bei 1-4 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Infektionen. Tödlich verlaufene Infektionen waren hauptsächlich die Folge einer Pneumonie oder Sepsis.

Bei Patienten, die eine DARZALEX-Kombinationstherapie erhielten, wurden tödliche Infektionen (Grad 5) wie folgt berichtet:

Studien mit rezidierten/refraktären Patienten: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Legende: D=Daratumumab; Vd=Bortezomib-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; Pd=Pomalidomid-Dexamethason; VMP=Bortezomib-Melphalan-Prednison; VTd=Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

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.

Andere besondere Patientengruppen

Die Phase-III-Studie MMY3007 bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, verglich die Behandlung mit D-VMP versus VMP. Das Sicherheitsprofil in der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score (Eastern Cooperative Oncology Group) von 2 (D-VPM: n=89, VPM: n=84) entsprach den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Von den 2 459 Patienten, die DARZALEX in der empfohlenen Dosis erhielten, waren 38 % zwischen 65 und 75 Jahre alt, und 15 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt wurden aufgrund des Alters keine Unterschiede in der Wirksamkeit beobachtet. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (n=1 213) waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten (≥ 65 Jahre), Pneumonie und Sepsis. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (n=710), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten auftrat (≥ 75 Jahre).

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 Körpergewicht 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}) nahm unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von 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 Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch 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.

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 Zelllyse 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 und dem klinischen Ansprechen bestand jedoch kein Zusammenhang.

Immunogenität

Weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit intravenösem Daratumumab behandelt wurden, entwickelten therapiebedingt Anti-Daratumumab-Antikörper.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind:

In der Studie MMY3008, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen.

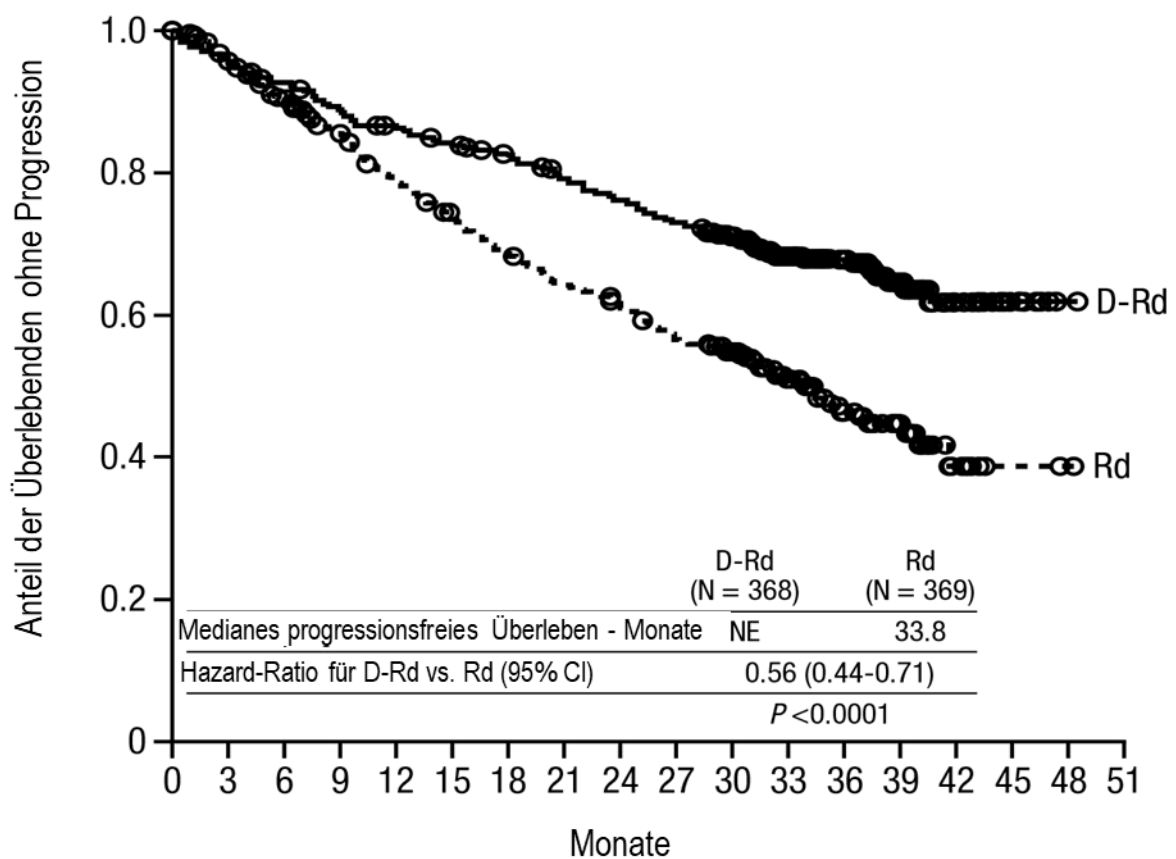
Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1–21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oral oder intravenös angewendetem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem Body Mass Index [BMI] < 18,5) gegeben. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Dosisanpassungen von Lenalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 737 Patienten randomisiert, wobei 368 Patienten dem DRd-Arm und 369 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter

betrug 73 Jahre (Bereich: 45-90), wobei 44 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (92 %), Männer (52 %), 34 % hatten einen ECOG-Score von 0; 49,5 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 17 % hatten einen ECOG-Score von ≥ 2 . Siebenundzwanzig Prozent hatten ein Myelom im ISS-Stadium (internationales System zur Stadieneinteilung, International Staging System) I, 43 % im ISS-Stadium II und 29 % im ISS-Stadium III. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) bewertet.

In der Studie MMY3008 wurde im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verlängerung des PFS gezeigt. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 31,9 Monate im Rd-Arm (Hazard-Ratio [HR]=0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; $p < 0,0001$). Dies ist gleichbedeutend mit einer 44%igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes bei Patienten mit DRd. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse etwa 9 Monate nach dem ursprünglichen klinischen Cut-off zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 33,8 Monate im Rd-Arm (HR=0,56; 95 % CI: 0,44, 0,71; $p < 0,0001$).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3008



Anzahl der Risikopatienten

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

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008 sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-Wert ^b	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR oder besser (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-Wert ^b	< 0,0001	
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-Wert ^b	< 0,0001	
MRD-Negativitätsrate ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Odds Ratio mit 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-Wert ^e	< 0,0001	

DRd=Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval)

^a Basierend auf der Intent-to-Treat-Population

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10⁻⁵

^d Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der Odds Ratio für unstratifizierte Tabellen. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

^e p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 1,05 Monate (Bereich: 0,2 bis 12,1 Monate) in der DRd-Gruppe und 1,05 Monate (Bereich: 0,3 bis 15,3 Monate) in der Rd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der DRd-Gruppe nicht erreicht und betrug 34,7 Monate (95 % CI: 30,8; nicht bestimmbar) in der Rd-Gruppe.

Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind:

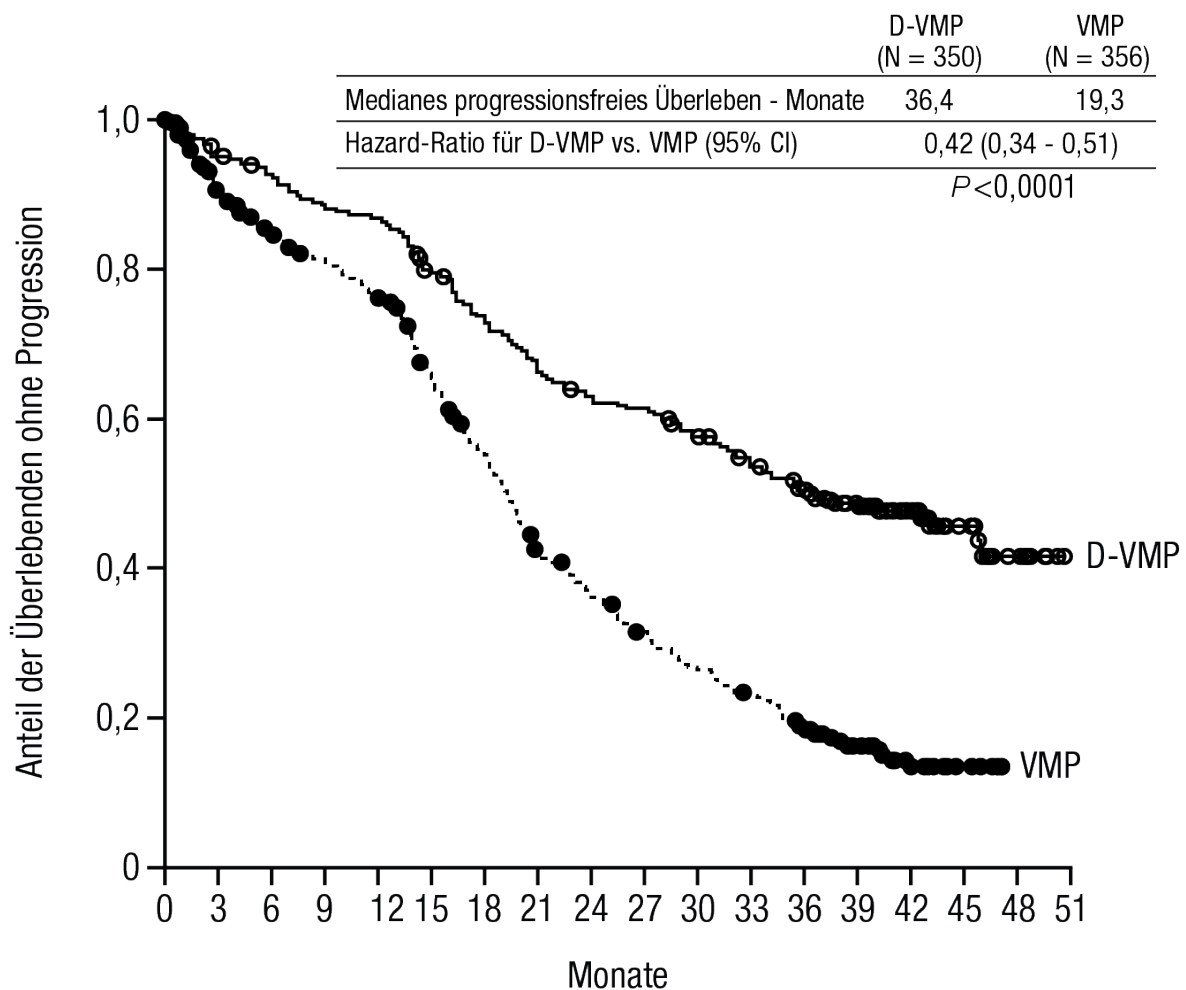
In der Studie MMY3007, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) mit der Behandlung mit VMP bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m² und Prednison 60 mg/m² wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 706 Patienten randomisiert, wobei 350 Patienten dem D-VMP-Arm und 356 Patienten dem VMP-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 40–93), wobei 30 % der Patienten ≥ 75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (85 %), Frauen (54 %), 25 % hatten einen ECOG-Score von 0, 50 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 25 % hatten einen ECOG-Score von 2. Die Patienten hatten in 64 %, 22 % bzw. 10 % der Fälle ein IgG/IgA/-Leichtkettenmyelom, 19 % ein Myelom im ISS-Stadium I, 42 % im ISS-Stadium II, 38 % im ISS-Stadium III und 84 % eine Zytogenetik mit Standardrisiko. Die

Wirksamkeit wurde anhand des PFS nach den Kriterien der IMWG und des allgemeinen Überlebens (Overall Survival, OS) bewertet.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3007 im D-VMP-Arm eine Verlängerung im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS wurde im D-VMP-Arm nicht erreicht und betrug 18,1 Monate im VMP-Arm (HR=0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS betrug 36,4 Monate im D-VMP-Arm und 19,3 Monate im VMP-Arm (HR=0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; $p < 0,0001$), was eine 58%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für D-VMP-behandelte Patienten bedeutet.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3007

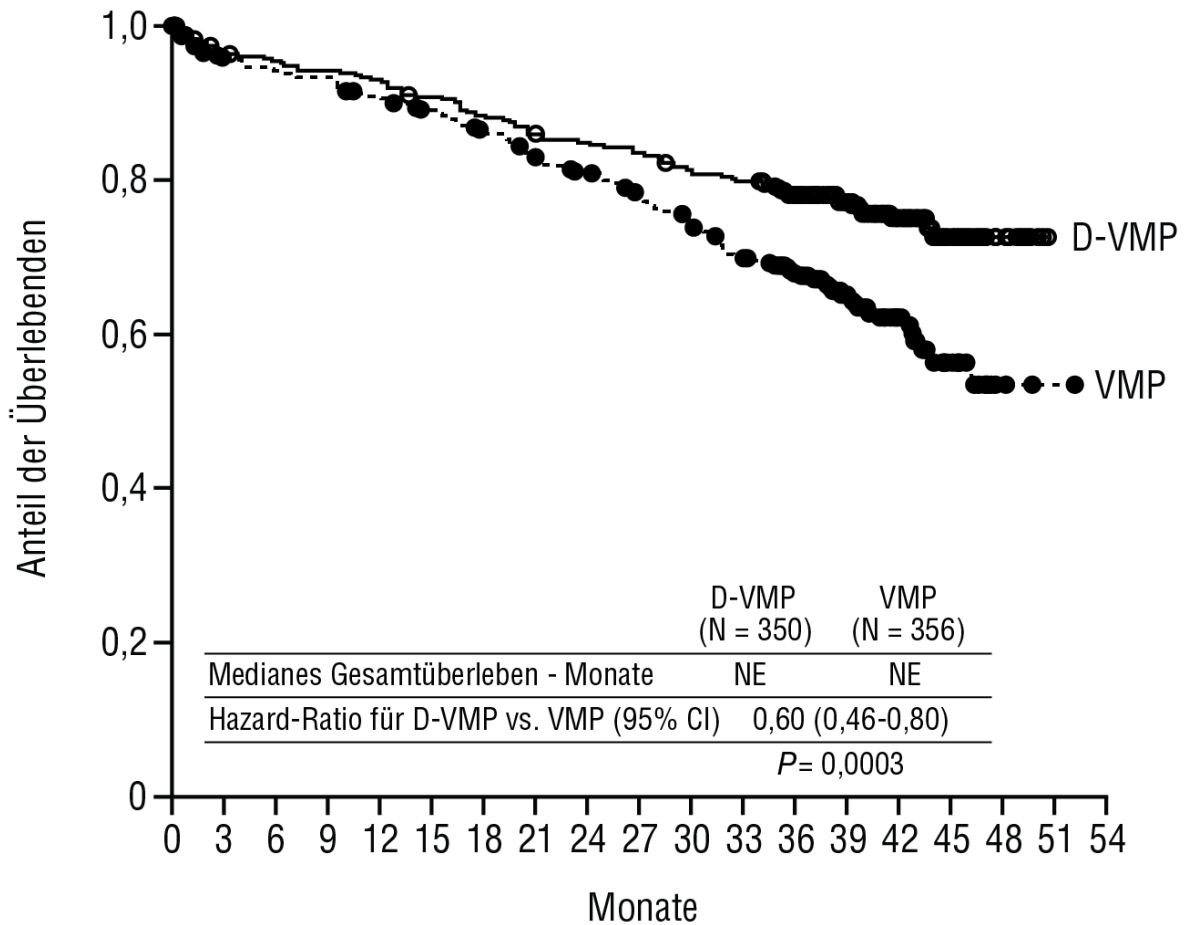


Anzahl der Risikopatienten

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigte D-VMP einen Vorteil des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber dem VMP-Arm (HR=0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; $p = 0,0003$), was eine 40%ige Reduktion des Risikos für Tod für im D-VMP-Arm behandelten Patienten bedeutet. Das mediane OS wurde in keinem der beiden Arme erreicht.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3007



Anzahl der Risikopatienten

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007 sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-Wert ^b	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partielles Ansprechen (PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds Ratio mit 95 % CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-Wert ^e	< 0,0001	

D-VMP=Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; VMP=Bortezomib-Melphalan-Prednison; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval).

^a Basierend auf der Intent-to-Treat Population.

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5} .

^d Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio für stratifizierte Tabellen. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für D-VMP hin.

^e p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,4 bis 15,5 Monate) in der D-VMP-Gruppe und 0,82 Monate (Bereich: 0,7 bis 12,6 Monate) in der VMP-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 21,3 Monate (Bereich: 18,4; nicht bestimmbar) in der VMP-Gruppe.

Es wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten durchgeführt, die mindestens 70 Jahre alt waren, oder die 65–69 Jahre alt waren und einen ECOG-Score von 2 hatten, oder die jünger als 65 Jahre alt waren und eine klinisch relevante Komorbidität oder einen ECOG-Score von 2 hatten (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe wurde das mediane PFS in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 17,9 Monate in der VMP-Gruppe (HR=0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; $p < 0,0001$). Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) betrug 90 % in der D-VMP-Gruppe und 74 % in der VMP-Gruppe (VGPR-Rate: 29 % in der D-VMP-Gruppe und 26 % in der VMP-Gruppe; CR: 22 % in der D-VMP-Gruppe und 18 % in der VMP-Gruppe; sCR-Rate: 20 % in der D-VMP-Gruppe und 7 % in der VMP-Gruppe). Die Ergebnisse zur Sicherheit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Auch die Analysen zur Sicherheit der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score von 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Kombinationsbehandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren:

Die Studie MMY3006 ist eine 2-teilige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. In Teil 1 wurde die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit DARZALEX 16 mg/kg in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen, die für eine ASZT geeignet waren. Die Konsolidierungsphase der Behandlung begann mindestens 30 Tage nach der ASZT, sobald sich der Patient ausreichend erholt hatte und das Anwachsen der Stammzellen (Engraftment) abgeschlossen war. In Teil 2 wurden Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) an Tag 100 nach der Transplantation im Verhältnis 1:1 in eine Daratumumab-Erhaltungstherapie oder in eine reine Beobachtung re-randomisiert. Nur die Ergebnisse aus Teil 1 werden im Folgenden beschrieben.

Bortezomib wurde mittels subkutaner oder intravenöser Injektion mit einer Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) in den sich wiederholenden 28-tägigen (4-wöchigen) Induktionsbehandlungszyklen (Zyklus 1 bis 4) angewendet sowie in den zwei Konsolidierungszyklen (Zyklus 5 und 6) im Anschluss an die ASZT nach Zyklus 4. Thalidomid wurde oral mit 100 mg täglich während der sechs Bortezomib-Zyklen angewendet. Dexamethason (oral oder intravenös) wurde mit 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 angewendet, und mit 40 mg an den Tagen 1 bis 2 und 20 mg an den folgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3 bis 4. Dexamethason 20 mg wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 in den Zyklen 5 und 6 angewendet. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation vor der Infusion angewendet. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Herstellerangaben vorgenommen.

Insgesamt 1 085 Patienten wurden randomisiert: 543 in den D-VTd-Arm und 542 in den VTd-Arm. Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Bereich: 22 bis 65). Alle Patienten waren ≤ 65 Jahre alt: 43 % waren in der Altersgruppe ≥ 60 bis 65 Jahre, 41 % waren in der

Altersgruppe ≥ 50 bis 60 Jahre und 16 % unter 50 Jahre. Die Mehrheit war männlich (59 %), 48 % hatten einen ECOG-Aktivitätsindex von 0; 42 % hatten einen ECOG-Index von 1; 10 % hatten einen ECOG-Index von 2. Bei 40 % lag eine Erkrankung gemäß International Staging System (ISS) vom Stadium I vor, bei 45 % lag ISS-Stadium II und bei 15 % ISS-Stadium III vor.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Rate des stringenten kompletten Ansprechens (sCR) an Tag 100 nach der Transplantation und dem progressionsfreien Überleben (PFS) bewertet.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	p-Wert ^b
Bewertung des Ansprechens an Tag 100 nach der Transplantation			
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	< 0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-Negativität ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-Negativität in Kombination mit CR oder besser ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	< 0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI ^d	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; VTd=Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval).

^a Basierend auf der Intent-to-Treat Population.

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5} .

^d Unabhängig von den Ansprechkriterien der IMWG.

^e Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio für stratifizierte Tabellen.

Die Ergebnisse einer PFS-Analyse durch Zensur von Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zeigten zum Zeitpunkt der zweiten Randomisierung eine HR=0,50; 95 % CI: 0,34, 0,75; p=0,0005.

Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom

Monotherapie:

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der DARZALEX-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in zwei offenen Studien nachgewiesen.

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht DARZALEX bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 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 10 dargestellt.

Tabelle 10: Vom IRC beurteilte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2002

Wirksamkeitsendpunkt	DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht n=106
Gesamtansprechrates ¹ (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) [n]	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinische Nutzenrate (ORR + MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	7,4 (5,5; NS)
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); NS=nicht schätzbar; MR=minimales Ansprechen (Minimal Response); ORR=Gesamtansprechrates (Overall Response Rate)

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

Bei einem Update der Überlebensdaten bei 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 Körpergewicht 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 Körpergewicht 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). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (95 % CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

Bei einem Update der Überlebensdaten bei 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.

Kombinationstherapie mit Lenalidomid:

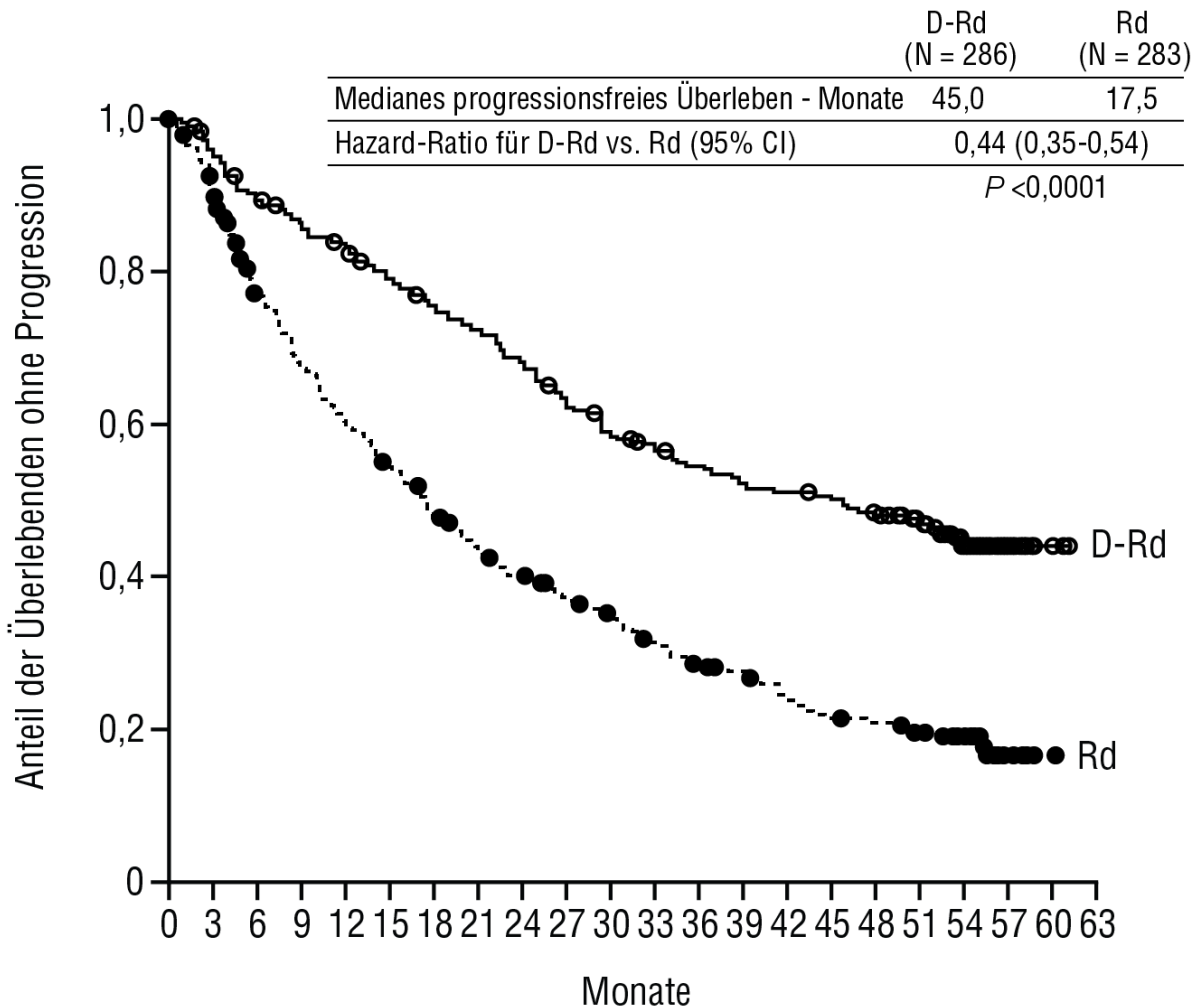
In der Studie MMY3003, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von

20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre oder mit einem BMI < 18,5) gegeben. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und der Rest am Tag nach der Infusion gegeben. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 569 Patienten randomisiert, wobei 286 Patienten dem DRd-Arm und 283 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem DARZALEX- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre (Bereich: 34 bis 89 Jahre), 11 % der Patienten waren \geq 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patienten (86 %) hatte vorher einen PI erhalten. 55 % der Patienten, einschließlich 18 % der Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt worden waren, hatten vorher ein IMiD erhalten. 44 % der Patienten hatten vorher sowohl einen PI als auch ein IMiD erhalten. Vor Studienbeginn waren 27 % der Patienten gegen die letzte Therapielinie refraktär. 18 % der Patienten waren ausschließlich gegen einen PI refraktär und 21 % gegen Bortezomib refraktär. Gegen Lenalidomid refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3003 im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verlängerung. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 18,4 Monate im Rd-Arm (HR=0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 45 Monate im DRd-Arm und 17,5 Monate im Rd-Arm (HR=0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), was eine 56%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DRd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3003



Anzahl der Risikopatienten

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003 sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-Wert ^a	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NS)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds Ratio (95 % CI) ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-Wert ^d	< 0,0001	

DRd=Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NS=nicht schätzbar.

- ^a p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.
- ^b Basierend auf der Intent-to-Treat-Population und einem Grenzwert von 10^{-5} .
- ^c Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio. Eine Odds Ratio > 1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.
- ^d p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Bei einer medianen Gesamtnachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten betrug die Hazard Ratio für das OS 0,64 (95 % CI: 0,40; 1,01; $p=0,0534$).

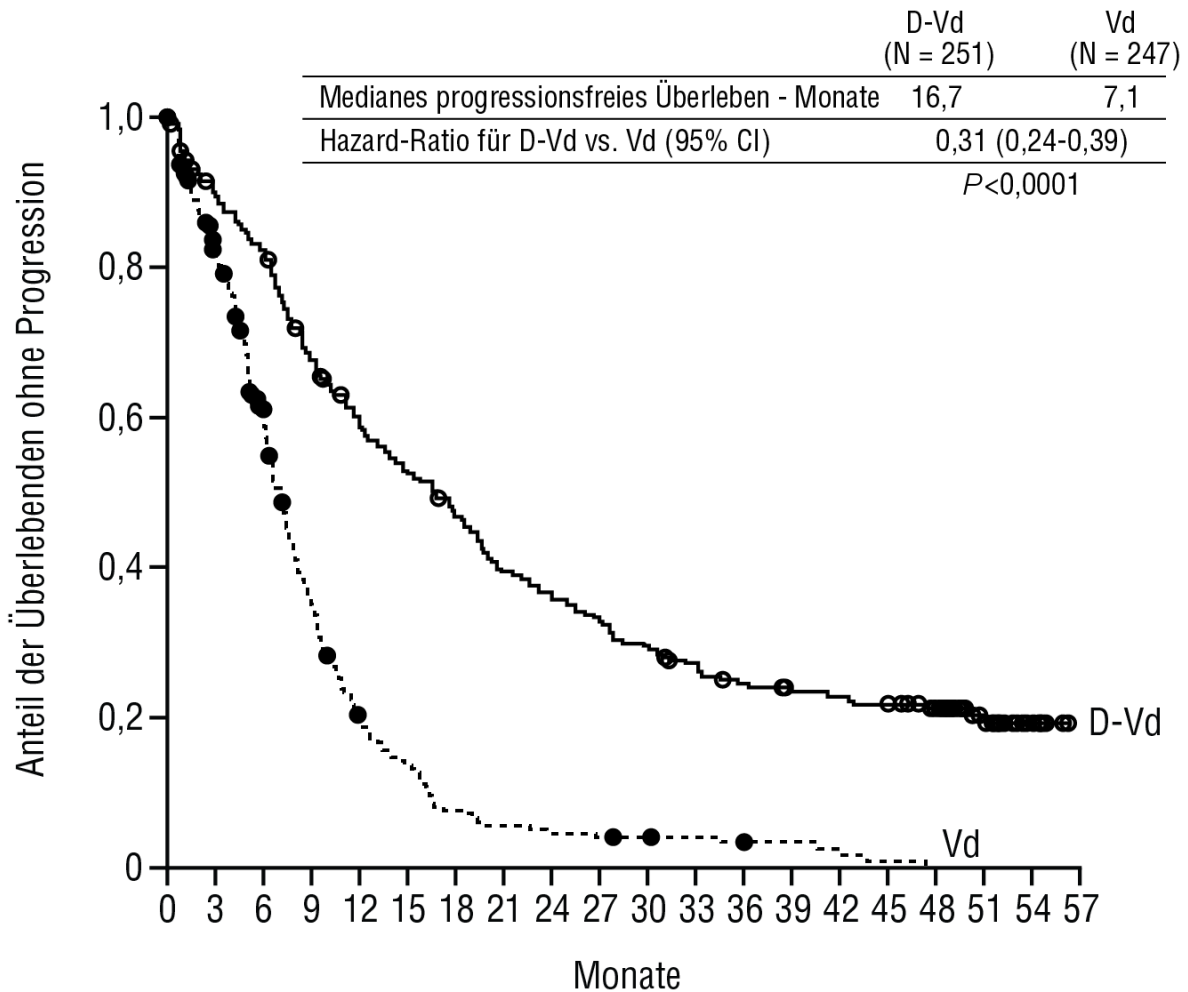
Kombinationstherapie mit Bortezomib:

In der Studie MMY3004, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit DARZALEX 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) mit der Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Bortezomib wurde als subkutane Injektion oder intravenöse Injektion in einer Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (an den Tagen 1, 4, 8 und 11) innerhalb der sich wiederholenden 21-Tage(3-Wochen)-Zyklen für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Dexamethason wurde oral in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Bortezomib-Zyklen (80 mg/Woche in zwei der drei Wochen des Bortezomib-Zyklus) oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche für Patienten > 75 Jahre, mit BMI < 18,5, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegen eine Kortikoidtherapie gegeben. An den Tagen der DARZALEX-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 498 Patienten randomisiert, wobei 251 Patienten dem DVd-Arm und 247 Patienten dem Vd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem DARZALEX- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre) und 12 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 69 % der Patienten hatten vorher einen PI erhalten (66 % wurden mit Bortezomib behandelt) und 76 % der Patienten hatten vorher ein IMiD (42 % wurden mit Lenalidomid behandelt) erhalten. Vor Studienbeginn waren 32 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie. 33 % der Patienten waren ausschließlich gegen ein IMiD und 28 % gegen Lenalidomid refraktär. Gegen Bortezomib refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3004 im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm eine Verlängerung. Das mediane PFS wurde im DVd-Arm nicht erreicht und betrug 7,2 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm. Das mediane PFS betrug 16,7 Monate im DVd-Arm und 7,1 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p -Wert < 0,0001), was eine 69%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DVd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3004



Anzahl der Risikopatienten

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004 sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-Wert ^a	<0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NE (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)

MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^b (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
p-Wert ^d	0,0001	

DVd=Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason; Vd=Bortezomib-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NS=nicht schätzbar.

^a p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^b Basierend auf der Intent-to-Treat Population und einem Grenzwert von 10^{-5} .

^c Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio. Eine Odds Ratio > 1 weist auf einen Vorteil für DVd hin.

^d p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Bei einer medianen Gesamtnachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten (95 % CI: 0,0; 14,9) betrug die Hazard Ratio für das OS 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,26; $p=0,2975$).

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 Körpergewicht) untersucht. Lineare gemischte pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d. h. größer als 20 ms) 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 multipltem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Daratumumab nach intravenöser Gabe von Daratumumab als Monotherapie wurde bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom in Dosen von 0,1 mg/kg bis 24 mg/kg Körpergewicht untersucht.

In den Kohorten mit 1 bis 24 mg/kg Körpergewicht 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 Körpergewicht betrug 9 Tage (4,3 Tage). Die geschätzte terminale Halbwertszeit von Daratumumab nach der letzten Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht 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 für die Monotherapie und einer Dosis von 16 mg/kg Körpergewicht 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).

Es wurden vier populationspharmakokinetische Analysen durchgeführt, 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; Analyse 1 (n=223) bei Patienten, die eine DARZALEX-Monotherapie erhielten, während Analyse 2 (n=694), Analyse 3 (n=352) und Analyse 4 (n=355) bei Patienten mit multiplem Myelom durchgeführt wurden, die eine Daratumumab-Kombinationstherapie erhielten. Analyse 2 umfasste 694 Patienten (n=326 für Lenalidomid-Dexamethason; n=246 für Bortezomib-Dexamethason; n=99 für Pomalidomid-Dexamethason; n=11 für Bortezomib-Melphalan-Prednison sowie n=12 für Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason), Analyse 3 umfasste 352 Patienten (Bortezomib-Melphalan-Prednison) und Analyse 4 umfasste 355 Patienten (Lenalidomid-Dexamethason).

Basierend auf der populationspharmakokinetischen Analyse der Daratumumab-Monotherapie (Analyse 1) 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).

Drei weitere populationspharmakokinetische Analysen (Analyse 2, Analyse 3 und Analyse 4) wurden bei Patienten mit multiplem Myelom durchgeführt, die Daratumumab in Kombinationstherapien erhielten. Die Konzentrations-Zeit-Profile von Daratumumab waren nach der Monotherapie und den Kombinationstherapien vergleichbar. Die geschätzte mittlere, mit linearer Clearance assoziierte terminale Halbwertszeit betrug bei der Kombinationstherapie etwa 15–23 Tage.

In den vier populationspharmakokinetischen Analysen (Analysen 1–4) 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.

Bei 1 309 Patienten mit multiplem Myelom wurde eine Simulation der Pharmakokinetik von Daratumumab für alle empfohlenen Dosierungsschemata durchgeführt. Die Simulationsergebnisse bestätigten, dass die Anwendung der ersten Dosis aufgeteilt oder als Einzeldosis eine ähnliche Pharmakokinetik zeigt, mit Ausnahme des PK-Profiles am ersten Behandlungstag.

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Die vier einzelnen populationspharmakokinetischen Analysen (1–4) von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1–4) erhielten, zeigten, dass das Alter (Bereich: 31 bis 93 Jahre) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Daratumumab hatte. Die Exposition von Daratumumab war bei jüngeren Patienten (Alter < 65 Jahre, n=518) und älteren Patienten (Alter \geq 65 Jahre bis < 75 Jahre, n=761; Alter \geq 75 Jahre, n=334) vergleichbar.

Das Geschlecht hatte in den populationspharmakokinetischen Analysen keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Daratumumab.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Es wurden vier einzelne populationspharmakokinetische Analysen basierend auf vorbestehenden Daten zur Nierenfunktion von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1–4) erhielten, durchgeführt. Diese schlossen insgesamt 441 Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] \geq 90 ml/min),

621 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 90$ und ≥ 60 ml/min), 523 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCl} < 60$ und ≥ 30 ml/min) und 27 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30$ 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 wurden vier einzelne populationspharmakokinetische Analysen von Patienten, die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1–4) erhielten, durchgeführt. Diese schlossen insgesamt 1 404 Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin [TB] und Aspartataminotransferase [AST] \leq obere Grenze des Normwerts [ULN]), 189 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (TB 1,0 x bis 1,5 x ULN oder AST $>$ ULN), 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (TB $>$ 1,5 x bis 3,0 x ULN, n=7) oder schwerer Leberfunktionsstörung (TB $>$ 3,0 x ULN; n=1) ein. Zwischen den Patienten mit Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Ethnische Zugehörigkeit

Vier einzelne populationspharmakokinetischen Analysen von Patienten, die entweder Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien (Analysen 1–4) erhielten, zeigten, dass die Exposition gegenüber Daratumumab zwischen kaukasischen (n=1 371) und nicht-kaukasischen Patienten (n=242) vergleichbar war.

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 chronischen Toxizität 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

24 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.

DARZALEX ist auch als Starterpackung mit 11 Durchstechflaschen (6 x 5-ml-Durchstechflaschen + 5 x 20-ml-Durchstechflaschen) erhältlich.

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
 2340 Beerse
 Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2016
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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 1 800 mg Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 1 800 mg Daratumumab (120 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 [Chinese Hamster Ovary, CHO]) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 15-ml-Durchstechflasche mit Injektionslösung enthält 735,1 mg Sorbitol (E420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar bis opaleszent, farblos bis gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiples Myelom

DARZALEX ist indiziert:

- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.1).
- 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.

AL-Amyloidose

DARZALEX ist indiziert in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL-)Amyloidose.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von DARZALEX ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und darf nur durch subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden.

DARZALEX soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden; die erste Dosis soll in einer Umgebung angewendet werden, in der eine Ausrüstung zur Wiederbelebung verfügbar ist.

Es ist wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird.

Bei Patienten, die derzeit eine intravenöse Darreichungsform von Daratumumab erhalten, kann die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ab der nächsten geplanten Dosis als Alternative zur intravenösen Darreichungsform von Daratumumab angewendet werden.

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (*infusion related reactions*, IRRs) unter Daratumumab zu reduzieren, sollen vor und nach der Injektion entsprechende Arzneimittel angewendet werden. Siehe unten „Empfohlene Begleitmedikationen“ und Abschnitt 4.4.

Dosierung

Multiplles Myelom

Dosierungsschema in Kombination mit Lenalidomid oder Pomalidomid (Schema im 4-Wochen-Zyklus) und für die Monotherapie

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 1 anzuwenden ist.

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd), Pomalidomid und Dexamethason (Pd) (Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) und als Monotherapie

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg/Woche angewendet werden (oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre).

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Schema im 6-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 2 anzuwenden ist.

Tabelle 2: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ([VMP]; Dosierungsschema im 6-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 6	wöchentlich (insgesamt 6 Dosen)
Wochen 7 bis 54 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 16 Dosen)
Ab Woche 55 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 7 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 55 angewendet

Bortezomib wird im ersten 6-Wochen-Zyklus zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen **einmal** wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5. Für Informationen zu VMP-Dosis und Dosierungsschema bei Gabe zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, siehe Abschnitt 5.1.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus) für die Behandlung von neu diagnostizierten Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 3 anzuwenden ist.

Tabelle 3: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ([VTd]; Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus)

Behandlungsphase	Wochen	Schema
Induktion	Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
	Wochen 9 bis 16 ^a	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)
Unterbrechung für Hochdosischemotherapie und ASZT		
Konsolidierung	Wochen 1 bis 8 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 4 Dosen)

^a Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet

^b Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 1 nach Wiederaufnahme der Behandlung nach ASZT angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 sowie in einer Dosierung von 40 mg an den Tagen 1-2 und 20 mg an den darauffolgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3-4 angewendet werden. Dexamethason 20 mg soll an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 der Zyklen 5 und 6 angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib (Schema im 3-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3–5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 4 anzuwenden ist.

Tabelle 4: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) (Dosierungsschema im 3-Wochen-Zyklus)

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 9	wöchentlich (insgesamt 9 Dosen)
Wochen 10 bis 24 ^a	alle drei Wochen (insgesamt 5 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^b	alle vier Wochen

^a Die erste Dosis des dreiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 10 angewendet

^b Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet

Dexamethason soll in einer Dosierung von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der ersten 8 Behandlungszyklen mit Bortezomib oder in einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei

Patienten > 75 Jahre, Untergewicht (BMI < 18,5), schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder bei einer früheren Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie angewendet werden.

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

AL-Amyloidose

Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (Schema im 4-Wochen-Zyklus)

Die empfohlene Dosis beträgt 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung, die über einen Zeitraum von etwa 3-5 Minuten gemäß dem folgenden Dosierungsschema in Tabelle 5 anzuwenden ist.

Tabelle 5: Dosierungsschema für DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (IVCd); Dosierungsschema im 4-Wochen-Zyklus) bei AL-Amyloidose^a

Wochen	Schema
Wochen 1 bis 8	wöchentlich (insgesamt 8 Dosen)
Wochen 9 bis 24 ^b	alle zwei Wochen (insgesamt 8 Dosen)
Ab Woche 25 bis zur Krankheitsprogression ^c	alle vier Wochen

^a In der klinischen Studie wurde DARZALEX bis zur Krankheitsprogression oder maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung angewendet

^b Die erste Dosis des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 9 angewendet

^c Die erste Dosis des vierwöchentlichen Dosierungsschemas wird in Woche 25 angewendet

Zu Dosis und Schema der zusammen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden Fachinformationen.

Versäumte Dosis

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

Dosismodifikationen

Dosisreduktionen von DARZALEX werden nicht empfohlen. Eine verzögerte Anwendung kann erforderlich sein, damit sich im Falle einer hämatologischen Toxizität die Zellzahl im Blut erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4). Für Informationen bezüglich der Arzneimittel, die in Kombination mit DARZALEX angewendet werden, siehe entsprechende Fachinformationen.

In klinischen Studien war keine Änderung der Rate oder Dosis von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erforderlich, um die IRRs zu beherrschen.

Empfohlene Begleitmedikationen

Arzneimittel vor der Injektion

Um das Risiko von IRRs zu reduzieren, sollen allen Patienten 1–3 Stunden vor jeder Anwendung von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung folgende Arzneimittel zur Prämedikation (oral oder intravenös) gegeben werden:

- Kortikoid (lang oder mittellang wirksam)
 - Monotherapie:
 - 100 mg Methylprednisolon oder Äquivalent. Nach der zweiten Injektion kann die Dosis des Kortikoids auf 60 mg Methylprednisolon reduziert werden.
 - Kombinationstherapie:
 - 20 mg Dexamethason (oder Äquivalent) vor jeder Injektion mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung. Wenn Dexamethason das Kortikoid des Hintergrundregimes ist, dient die Behandlungsdosis Dexamethason an DARZALEX-

Anwendungstagen stattdessen als Arzneimittel für die Prämedikation (siehe Abschnitt 5.1).

An den DARZALEX-Anwendungstagen, an denen Patienten Dexamethason (oder Äquivalent) als Prämedikation vor der Injektion erhalten haben, sollen keine zusätzlichen Kortikosteroide (z. B. Prednison) als Hintergrundregime angewendet werden.

- Antipyretika (650 bis 1 000 mg Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Arzneimittel nach der Injektion

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen nach der Injektion folgende Arzneimittel gegeben werden:

- **Monotherapie:**
Am ersten und am zweiten Tag nach jeder Injektion (beginnend am Tag nach der Injektion) soll ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirksamen Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden.
- **Kombinationstherapie:**
Die Anwendung von oralem Methylprednisolon in niedriger Dosis (≤ 20 mg) oder eines Äquivalents ist am Tag nach der Injektion von DARZALEX in Erwägung zu ziehen. Wenn jedoch am Tag nach der Injektion von DARZALEX ein Regime-spezifisches Kortikoid (z. B. Dexamethason, Prednison) angewendet wird, ist eine weitere Postmedikation mit einem Kortikoid möglicherweise nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn bei dem Patienten nach den ersten drei Injektionen keine schweren IRRs auftreten, kann die Gabe von Kortikosteroiden nach der Injektion (ausgenommen Kortikosteroide des Hintergrundregimes) abgesetzt werden.

Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion die Anwendung kurz und lang wirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine schweren IRRs auftreten, können nach den ersten vier Injektionen die Inhalativa nach der Injektion 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 populationspharmakokinetischen Analysen ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit Daratumumab durchgeführt. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (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).

Körpergewicht (>120 kg)

Es wurde nur eine begrenzte Anzahl von Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg, die eine Festdosis (1 800 mg) von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhielten, untersucht und die Wirksamkeit bei diesen Patienten wurde nicht nachgewiesen. Eine Dosisanpassung auf der Grundlage des Körpergewichts kann derzeit nicht empfohlen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die subkutane Darreichungsform von DARZALEX ist nicht zur intravenösen Anwendung bestimmt und soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Siehe Abschnitt 6.6 für besondere Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung.

Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Injizieren Sie 15 ml DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung über etwa 3-5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem Bauchnabel. Injizieren Sie DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung nicht an anderen Körperstellen, da hierzu keine Daten vorliegen.

Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll niemals in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.

Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationsgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen durch eine Verlangsamung der Injektion nicht gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.

Applizieren Sie während der Behandlung mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Anwendung an der gleichen Stelle wie DARZALEX.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung kann schwere und/oder schwerwiegende IRRs verursachen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. In klinischen Studien kam es bei etwa 9 % (74/832) der Patienten zu einer IRR. Die IRRs traten am häufigsten nach der ersten Injektion auf und waren meistens vom Grad 1–2. Bei nachfolgenden Injektionen wurden bei 1 % der Patienten IRRs beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der IRRs nach der DARZALEX-Injektion betrug 3,2 Stunden (Bereich 0,15–83 Stunden). Die meisten IRRs traten am Behandlungstag auf. Verzögerte IRRs traten bei 1 % der Patienten auf.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Pyrexie, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit und Hypotonie gehören. Zu schweren aufgetretenen IRRs gehörten Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie und Tachykardie (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorbehandelt sowie überwacht und hinsichtlich der IRRs beraten werden, insbesondere während und nach der ersten und zweiten Injektion. Tritt eine anaphylaktische Reaktion oder eine lebensbedrohliche (Grad 4) Reaktion auf, ist umgehend eine entsprechende Notfallbehandlung einzuleiten. Die Behandlung mit DARZALEX ist umgehend und dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Um das Risiko verzögerter IRRs zu reduzieren, sollen bei allen Patienten nach der Injektion von DARZALEX orale Kortikoide angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Injektion zusätzlich eine Anwendung entsprechender Arzneimittel in Erwägung gezogen werden, um möglicherweise auftretende respiratorische Komplikationen zu beherrschen. Eine entsprechende Medikation nach der Injektion (z. B. kurz und lang wirksame Bronchodilatoren und inhalative Kortikoide) soll bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie/Thrombozytopenie

DARZALEX kann eine Neutropenie und Thrombozytopenie, die durch die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel induziert werden, verstärken (siehe Abschnitt 4.8). Das gesamte Blutbild soll während der Behandlung gemäß der Fachinformationen für die in Kombination mit DARZALEX angewendeten Arzneimittel regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einer Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es kann erforderlich sein, mit der Anwendung von DARZALEX zu warten, damit sich die Zellzahl im Blut erhöhen kann. Bei Patienten mit geringerem Körpergewicht, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurden höhere Raten von Neutropenie beobachtet; dies war jedoch nicht mit höheren Raten schwerwiegender Infektionen verbunden. Eine Dosisreduktion von DARZALEX wird nicht empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen oder Wachstumsfaktoren sind in Erwägung zu ziehen.

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

Daratumumab bindet an CD38, das sich in geringer Konzentration 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 Anwendung 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.

Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung

Bei Patienten, die DARZALEX erhielten, wurde über Fälle von Hepatitis-B-Reaktivierung berichtet, einige davon tödlich. Der HBV-Status soll bei allen Patienten vor Einleitung der Behandlung mit DARZALEX bestimmt werden.

Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie sollen während der Behandlung mit DARZALEX und für mindestens sechs Monate danach auf klinische Anzeichen und Laborparameter, die auf eine HBV-Reaktivierung hindeuten, kontrolliert werden. Die Patienten sollen in Übereinstimmung mit den medizinischen Leitlinien behandelt werden. Wenn klinisch notwendig, soll die Konsultation eines Hepatitis-Spezialisten in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die unter DARZALEX eine HBV-Reaktivierung entwickeln, soll die Behandlung mit DARZALEX unterbrochen und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Eine Wiederaufnahme der DARZALEX-Behandlung bei Patienten, bei denen die HBV-Reaktivierung unter ausreichender Kontrolle ist, soll mit in der Behandlung von Hepatitis B erfahrenen Ärzten besprochen werden.

Körpergewicht (>120 kg)

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von über 120 kg besteht die Möglichkeit für eine verminderte Wirksamkeit von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol (E420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten (siehe Abschnitt 2).

Dieses Arzneimittel enthält außerdem weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 IgG1κ-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.

Klinische pharmakokinetische Untersuchungen mit Daratumumab in intravenösen oder subkutanen Darreichungsformen und Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Melphalan, Prednison, Carfilzomib, Cyclophosphamid und Dexamethason ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Daratumumab und diesen niedermolekularen Arzneimitteln.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (indirekter 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, bei denen eine Interferenz mit Daratumumab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Daratumumab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Daratumumab von endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

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. Jedoch 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 häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (≥ 20 % Patienten) unter Anwendung von Daratumumab (entweder intravenös oder subkutan) bei Anwendung als Mono- oder Kombinationstherapie waren

IRRs, Fatigue, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Pyrexie, Husten, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, periphere Ödeme, periphere sensorische Neuropathie und Infektion der oberen Atemwege. Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Pneumonie, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Sepsis, Lungenödem, Influenza, Pyrexie, Dehydratation, Diarrhö, Vorhofflimmern und Synkope.

Das Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX war vergleichbar mit dem der intravenösen Darreichungsform, mit Ausnahme einer niedrigeren Rate an IRRs. In der Phase-III-Studie MMY3012 war Neutropenie die einzige Nebenwirkung, für die eine $\geq 5\%$ höhere Auftretenshäufigkeit für die subkutane Darreichungsform von DARZALEX im Vergleich zu intravenösem Daratumumab berichtet wird (Grad 3 oder 4: 13 % vs. 8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 6 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei Patienten auftraten, die eine subkutane Darreichungsform oder eine intravenöse Darreichungsform von DARZALEX/Daratumumab erhielten.

Die Daten stammen von 639 Patienten mit multiplem Myelom, die mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) behandelt wurden. Die Daten umfassen 260 Patienten aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (Studie MMY3012), die DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung als Monotherapie erhielten und 149 Patienten aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (MMY3013), die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (D-Pd) erhielten. Die Daten reflektieren auch drei offene klinische Studien, in denen Patienten DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung entweder als Monotherapie erhielten (N=31, MMY1004 und MMY1008) oder in denen Patienten DARZALEX als Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP, n=67), mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd, n=65) oder mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd, n=67) erhielten (MMY2040). Zusätzlich geben die Daten die Exposition von 193 Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose aus einer aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie (Studie AMY3001) wieder, in der die Patienten die subkutane Darreichungsform von DARZALEX in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) erhielten.

Die Sicherheitsdaten stammen zusätzlich von 2 324 Patienten mit multiplem Myelom, die mit intravenösem Daratumumab (16 mg/kg Körpergewicht) behandelt wurden, darunter 1 910 Patienten, die intravenöses Daratumumab in Kombination mit einem Hintergrundregime erhielten und 414 Patienten, die intravenöses Daratumumab als Monotherapie erhielten. Nebenwirkungen nach Markteinführung sind ebenfalls berücksichtigt.

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 6: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom und bei Patienten mit AL-Amyloidose, die mit intravenösem oder subkutanem Daratumumab behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3-4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	37	2
	Pneumonie ^a		17	10
	Bronchitis ^a		14	1
	Harnwegsinfektion	Häufig	6	1
	Influenza		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Zytomegalievirus-Infektion ^a	Gelegentlich	< 1	< 1 [#]
Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung ^a	< 1		< 1	
Erkrankungen des	Neutropenie ^a	Sehr häufig	39	33

Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^a		29	17
	Anämie ^a		27	12
	Lymphopenie ^a		14	11
	Leukopenie ^a		11	6
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion ^b	Selten	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	10	1
	Hyperglykämie	Häufig	6	3
	Hypokalzämie		5	1
	Dehydratation		2	1 [#]
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Sehr häufig	15	1 [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere sensorische Neuropathie	Sehr häufig	26	3
	Kopfschmerz		10	< 1 [#]
	Schwindelgefühl	Häufig	9	< 1 [#]
	Parästhesie		9	< 1
	Synkope		3	2 [#]
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern	Häufig	3	1
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^a	Häufig	9	4
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten ^a	Sehr häufig	21	< 1 [#]
	Dyspnoe ^a		18	2
	Lungenödem ^a	Häufig	1	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig	29	4
	Obstipation		28	1
	Übelkeit		22	1 [#]
	Erbrechen		14	1 [#]
	Pankreatitis ^a	Häufig	1	< 1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Sehr häufig	10	1 [#]
	Pruritus	Häufig	6	< 1 [#]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Rückenschmerzen	Sehr häufig	16	2
	Muskelspasmen		11	< 1 [#]
	Arthralgie		10	< 1 [#]
	Schmerzen im Brustraum die Skelettmuskeln betreffend	Häufig	6	< 1 [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig	23	4
	Peripheres Ödem ^a		22	1
	Pyrexie		21	1
	Asthenie		18	2
	Schüttelfrost	Häufig	8	< 1 [#]
	Reaktionen an der Injektionsstelle ^{d,e}		8	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen ^c			
	Intravenöses Daratumumab ^f	Sehr häufig	39	5
	Subkutanes Daratumumab ^c	Häufig	9	1 [#]

[#] Kein Grad 4

^a Gibt eine Gruppierung von Begriffen an

^b Basierend auf Nebenwirkung nach Markteinführung

^c Infusionsbedingte Reaktion schließt Begriffe ein, die von Prüfern als mit der Infusion/Injektion von Daratumumab im Zusammenhang stehend definiert wurden.

^d Reaktionen an der Injektionsstelle umfassen Begriffe, die von Prüfern als mit der Injektion von Daratumumab im Zusammenhang stehend definiert wurden.

^e Die Häufigkeit basiert nur auf Studien mit subkutanem Daratumumab (N=832).

^f Die Häufigkeit basiert nur auf Studien mit intravenösem Daratumumab (N=2 324).

Hinweis: Basierend auf 3 156 Patienten mit multiplen Myelom und bei Patienten mit AL-Amyloidose, die mit intravenösem Daratumumab oder subkutanem Daratumumab behandelt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs)

In klinischen Studien (Monotherapie und Kombinationstherapien; n=832) mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX betrug die Inzidenz für IRRs aller Grade 8,2 % bei der ersten Injektion von DARZALEX (1 800 mg, Woche 1), 0,4 % bei der Injektion in Woche 2 und 1,1 % bei anschließenden Injektionen. Bei 0,8 % der Patienten wurden IRRs vom Grad 3 beobachtet. Kein Patient hatte eine IRR vom Grad 4.

Zu den Symptomen von IRRs können Atemwegssymptome wie verstopfte Nase, Husten, Rachenreizung, allergische Rhinitis, keuchende Atmung sowie Pyrexie, Schmerzen im Brustraum, Juckreiz, Schüttelfrost, Erbrechen, Übelkeit und Hypotonie gehören. Schwere Reaktionen waren Bronchospasmus, Hypoxie, Dyspnoe, Hypertonie und Tachykardie (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection Site Reactions, ISRs)

In klinischen Studien (n=832) mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX betrug die Inzidenz einer ISR beliebigen Grades 7,7 %. ISRs vom Grad 3 oder 4 traten nicht auf. Die häufigsten (>1 %) ISRs waren Erytheme an der Injektionsstelle.

Infektionen

Bei Patienten mit multiplen Myelom, die Daratumumab als Monotherapie erhielten, war die Gesamtinzidenz von Infektionen zwischen der Gruppe unter subkutaner Darreichungsform von DARZALEX (52,9 %) und der Gruppen unter intravenöser Darreichungsform von Daratumumab (50,0 %) vergleichbar. Auch traten Infektionen vom Grad 3 oder 4 bei der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (11,7 %) und intravenösem Daratumumab (14,3 %) ähnlich häufig auf. Die meisten Infektionen waren beherrschbar und führten selten zum Therapieabbruch. Pneumonie war in allen Studien die am häufigsten berichtete Infektion vom Grad 3 oder 4. In aktiv kontrollierten Studien kam es bei 1-4 % der Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund von Infektionen. Tödlich verlaufene Infektionen waren hauptsächlich die Folge einer Pneumonie oder Sepsis.

Bei Patienten mit multiplen Myelom, die eine Kombinationstherapie mit intravenösem Daratumumab erhielten, wurde Folgendes berichtet:

Infektionen vom Grad 3 oder 4:

Studien mit rezidierten/refraktären Patienten: DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; DPd: 28 %

Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

Infektionen (mit letalem Ausgang) vom Grad 5:

Studien mit rezidierten/refraktären Patienten: DVd: 1 %, Vd: 2 %; DRd: 2 %, Rd: 1 %; DPd: 2 %

Studien mit neu diagnostizierten Patienten: D-VMP: 1 %, VMP: 1 %; DRd: 2 %, Rd: 2 %; DVTd: 0 %, VTd: 0 %.

Bei Patienten mit multiplen Myelom, die eine Kombinationstherapie mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurde Folgendes berichtet:

Infektionen vom Grad 3 oder 4: DPd: 28 %, Pd: 23 %

(Tödliche) Infektionen vom Grad 5: DPd: 5 %, Pd: 3 %

Legende: D=Daratumumab; Vd=Bortezomib-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; Pd=Pomalidomid-Dexamethason; VMP=Bortezomib-Melphalan-Prednison; VTd=Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason.

Bei Patienten mit AL-Amyloidose, die eine Kombinationstherapie mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX erhielten, wurde Folgendes berichtet:

Infektionen vom Grad 3 oder 4: D-VCd: 17 %, VCd: 10 %

Infektionen vom Grad 5: D-VCd: 1 %, VCd: 1 %

Legende: D=Daratumumab; VCd=Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason

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.

Kardiale Erkrankungen und AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie

Die Mehrzahl der Patienten in der Studie AMY3001 hatte zu Studienbeginn eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie (D-VCd 72 % vs. VCd 71 %). Kardiale Erkrankungen der Grade 3 oder 4 traten bei 11 % der D-VCd-Patienten im Vergleich zu 10 % der VCd-Patienten auf, während schwerwiegende kardiale Erkrankungen bei 16 % bzw. 13 % der D-VCd- und VCd-Patienten auftraten. Zu den schwerwiegenden kardialen Erkrankungen, die bei ≥ 2 % der Patienten auftraten, gehörten Herzinsuffizienz (D-VCd 6,2 % vs. VCd 4,3 %), Herzstillstand (D-VCd 3,6 % vs. VCd 1,6 %) und Vorhofflimmern (D-VCd 2,1 % vs. VCd 1,1 %). Alle D-VCd-Patienten, bei denen schwerwiegende oder tödliche kardiale Erkrankungen auftraten, hatten zu Studienbeginn eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie. Die längere mediane Behandlungsdauer im D-VCd-Arm im Vergleich zum VCd-Arm (9,6 Monate bzw. 5,3 Monate) sollte beim Vergleich der Häufigkeit von kardialen Erkrankungen in den beiden Behandlungsgruppen berücksichtigt werden. Die expositionsbereinigten Inzidenzraten (Anzahl der Patienten mit dem Ereignis pro 100 Patientenmonate unter Risiko) von kardialen Erkrankungen vom Gesamtgrad 3 oder 4 (1,2 vs. 2,3), Herzinsuffizienz (0,5 vs. 0,6), Herzstillstand (0,1 vs. 0,0) und Vorhofflimmern (0,2 vs. 0,1) waren im D-VCd-Arm gegenüber dem VCd-Arm vergleichbar.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,4 Monaten waren die Gesamttodesfälle (D-VCd 14 % vs. VCd 15 %) in der Studie AMY3001 in beiden Behandlungsarmen hauptsächlich auf eine AL-Amyloidose-bedingte Kardiomyopathie zurückzuführen.

Andere besondere Patientengruppen

Die Phase-III-Studie MMY3007 bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren, verglich die Behandlung mit D-VMP versus VMP. Das Sicherheitsprofil in der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score (*Eastern Cooperative Oncology Group*) von 2 (D-VPM: n=89, VPM: n=84) entsprach den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Von den 3 549 Patienten, die Daratumumab in der empfohlenen Dosis erhielten (n=832 subkutan; n=2.717 intravenös), waren 38 % zwischen 65 bis unter 75 Jahre alt, und 16 % waren 75 Jahre oder älter. Insgesamt wurden aufgrund des Alters keine Unterschiede in der Wirksamkeit beobachtet. Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen war bei älteren Patienten höher als bei jüngeren Patienten. Bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom (n=1 976) waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei älteren Patienten häufiger auftraten (≥ 65 Jahre), Pneumonie und Sepsis. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind (n=777), war Pneumonie die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung, die häufiger bei älteren Patienten auftrat (≥ 75 Jahre). Bei Patienten mit neu diagnostizierter AL-Amyloidose (n=193) war die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung Pneumonie, die häufiger bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) auftrat.

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.

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

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung enthält rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20). rHuPH20 baut lokal und vorübergehend Hyaluronan ((HA), ein natürlich im ganzen Körper vorkommendes Glykosaminoglykan) in der extrazellulären Matrix des subkutanen Raums ab, indem es die Verbindung zwischen den beiden Zuckern (N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure), aus denen HA besteht, spaltet. rHuPH20 hat eine Halbwertszeit in der Haut von weniger als 30 Minuten. Die Hyaluronan-Spiegel im subkutanen Gewebe normalisieren sich aufgrund der schnellen Biosynthese von Hyaluronan innerhalb von 24 bis 48 Stunden.

Wirkmechanismus

Daratumumab ist ein humaner monoklonaler IgG1 κ -Antikörper (mAb), der an das CD38-Protein bindet, das auf der Oberfläche von Zellen bei einer Vielzahl hämatologischer maligner Erkrankungen, einschließlich klonaler Plasmazellen des multiplen Myeloms und der AL-Amyloidose, sowie 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}) nahm unter der Daratumumab-vermittelten Zelllyse ab. Von 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 Vollblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde durch 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.

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 Zelllyse 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 und dem klinischen Ansprechen bestand jedoch kein Zusammenhang.

Immunogenität

Weniger als 1 % der Patienten mit multiplen Myelom oder AL-Amyloidose, die in klinischen Studien mit subkutanem Daratumumab als Monotherapie oder Kombinationstherapie behandelt wurden, entwickelten therapiebedingt Anti-Daratumumab-Antikörper.

Bei Patienten mit multiplen Myelom oder AL-Amyloidose, die entweder mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie oder mit Kombinationstherapie behandelt wurden, betrug die Inzidenz von therapieassoziierten, nicht neutralisierenden Anti-rHuPH20-Antikörpern 7,3 % (55/750). Die Anti-rHuPH20-Antikörper schienen keinen Einfluss auf die Daratumumab-Exposition zu haben. Die klinische Relevanz der Entwicklung von Anti-Daratumumab- oder Anti-rHuPH20-Antikörpern nach der Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX ist nicht bekannt.

Klinische Erfahrungen mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (subkutane Darreichungsform)

Monotherapie – rezidiviertes/refraktäres multiples Myelom

In der Studie MMY3012, einer offenen, randomisierten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung (1 800 mg) mit intravenösem Daratumumab (16 mg/kg) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom verglichen, die zuvor mindestens drei Therapielinien einschließlich eines Proteasom-Inhibitors und eines Immunmodulators erhalten hatten oder die doppelt refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (*Immunomodulatory Drug*, IMiD) waren. Die Behandlung wurde bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität oder bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt.

Insgesamt 522 Patienten wurden randomisiert: 263 in den Arm, der DARZALEX als subkutane Darreichungsform enthielt, und 259 in den Arm, der intravenöses Daratumumab enthielt. Zu Studienbeginn waren die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Bereich: 33 bis 92 Jahre), 55 % waren Männer und 78 % Kaukasier. Das mediane Patientengewicht betrug 73 kg (Bereich: 29 bis 138 kg). Die Patienten hatten zuvor im Median 4 Therapielinien erhalten. Insgesamt 51 % der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten, 100 % der Patienten waren zuvor sowohl mit PI(s) als auch mit IMiD(s) behandelt worden und die meisten Patienten waren refraktär gegenüber einer vorherigen systemischen Therapie, einschließlich sowohl PI als auch IMiD (49 %).

Die Studie erreichte ihre co-primären Endpunkte der Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) anhand der Ansprechkriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Tabelle 7) und des maximalen C_{trough} vor der Anwendung in Zyklus 3 an Tag 1, (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 7: Wesentliche Ergebnisse aus Studie MMY3012

	Subkutanes Daratumumab (n=263)	Intravenöses Daratumumab (n=259)
Primärer Endpunkt		
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	108 (41,1 %)	96 (37,1 %)
95 % CI (%)	(35,1 %; 47,3 %)	(31,2 %; 43,3 %)
Verhältnis der Ansprechrates (95 % CI) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
Komplettes Ansprechen, (Complete Response, CR) oder besser, n (%)	5 (1,9 %)	7 (2,7 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	45 (17,1 %)	37 (14,3 %)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	58 (22,1 %)	52 (20,1 %)
Sekundärer Endpunkt		
Rate der infusionsbedingten Reaktionen, n (%) ^c	33 (12,7 %)	89 (34,5 %)

Progressionsfreies Überleben, Monate		
Median (95 % CI)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard-Ratio (95 % CI)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Basierend auf der Intent-to-Treat Population.

^b p-Wert <0,0001 berechnet mit dem Farrington-Manning-Test für die Nichtunterlegenheitshypothese.

^c Basierend auf der Sicherheitspopulation. p-Wert <0,0001 berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); sCR=stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response).

Die Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit stimmten auch bei Patienten mit geringerem Körpergewicht mit dem bekannten Sicherheitsprofil der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX und intravenösem Daratumumab überein.

Die Ergebnisse des modifizierten CTSQ (Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire), ein Fragebogen mit von Patienten berichteten Ergebnissen, der die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie bewertet, zeigten, dass Patienten, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX erhielten, mit ihrer Therapie zufriedener waren als Patienten, die intravenöses Daratumumab erhielten. Offene Studien unterliegen jedoch Verzerrungen.

Kombinationstherapien beim multiplen Myelom

Studie MMY2040 war eine offene Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX 1 800 mg untersucht wurde:

- in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation nicht geeignet sind. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m² und Prednison 60 mg/m² wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX in der subkutanen Darreichungsform wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.
- in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1 bis 21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5) gegeben. Die Behandlung mit DARZALEX in der subkutanen Darreichungsform wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.
- in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine Transplantation geeignet sind. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich in den Wochen 1 und 2 gegeben. Lenalidomid wurde oral in einer Dosis von 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 14 gegeben; niedrig dosiertes Dexamethason wurde in einer Dosis von 40 mg/Woche in 3-Wochen-Zyklen gegeben. Die Gesamtbehandlungsdauer betrug 4 Zyklen.

Insgesamt wurden 199 Patienten (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67) in die Studie aufgenommen. Die Wirksamkeitsergebnisse wurden durch einen Computeralgorithmus unter Verwendung der IMWG-Kriterien bestimmt. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt ORR für D-VMP und D-Rd und den primären Endpunkt VGPR oder besser für D-VRd (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	60 (89,6 %)	61 (93,8 %)	65 (97,0 %)
90 % CI (%)	(81,3 %, 95,0 %)	(86,5 %, 97,9 %)	(90,9 %, 99,5 %)

Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	13 (19,4 %)	12 (18,5 %)	6 (9,0 %)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	19 (28,4 %)	13 (20,0 %)	5 (7,5 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	20 (29,9 %)	26 (40,0 %)	37 (55,2 %)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	8 (11,9 %)	10 (15,4 %)	17 (25,4 %)
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	52 (77,6 %)	51 (78,5 %)	48 (71,6 %)
90 % CI (%)	(67,6 %, 85,7 %)	(68,4 %, 86,5 %)	(61,2 %, 80,6 %)

D-VMP=Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; D-Rd=Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; D-VRd=Daratumumab-Bortezomib-Lenalidomid-Dexamethason; Daratumumab=DARZALEX subkutane Darreichungsform; CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval).

^a Basierend auf den behandelten Patienten

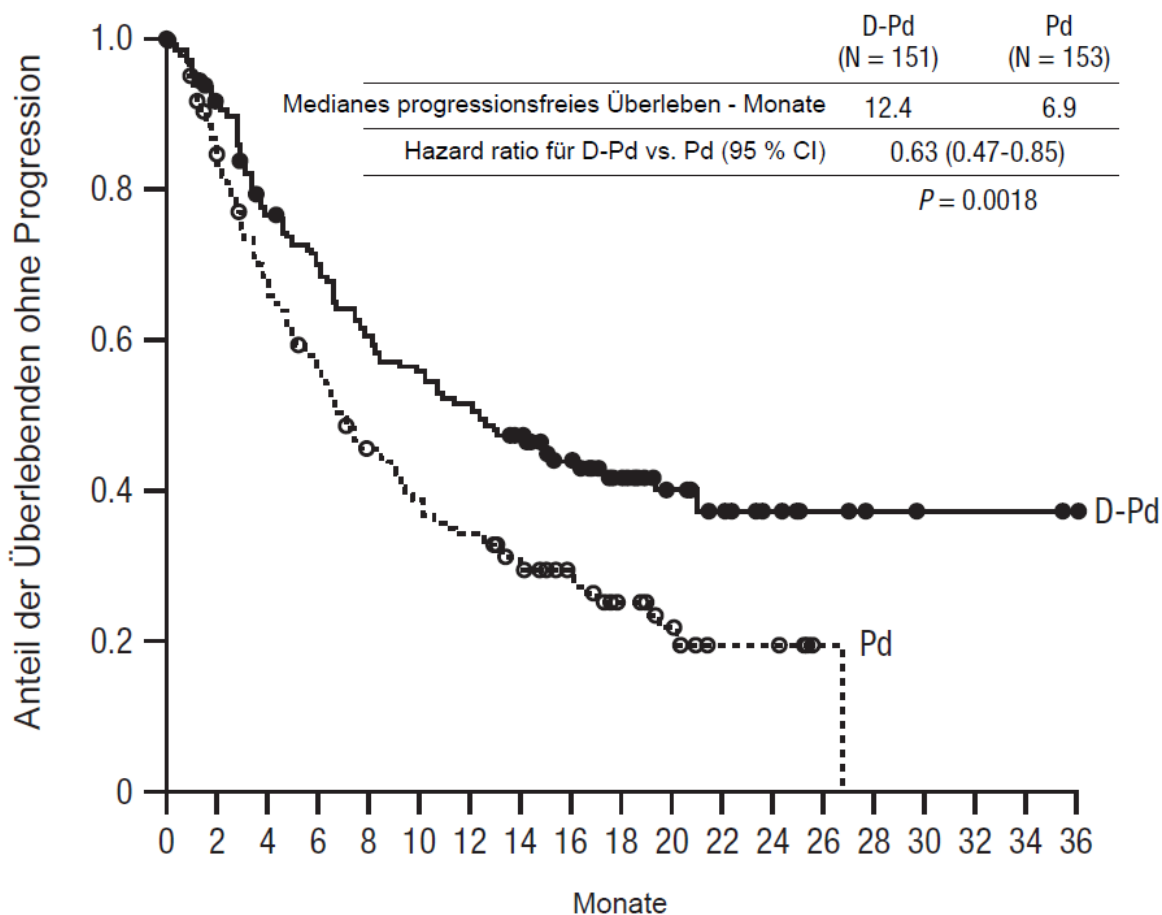
Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd):

In der Studie MMY3013, einer offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (D-Pd) mit der Behandlung mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Pd) bei Patienten mit multiplem Myelom verglichen, die mindestens eine vorherige Therapielinie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (PI) erhalten hatten. Pomalidomid (4 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 von wiederholten 28-tägigen [4-wöchigen] Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oralem oder intravenösem Dexamethason 40 mg/Woche (oder einer reduzierten Dosierung von 20 mg/Woche bei Patienten > 75 Jahre) angewendet. An den Tagen der Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis vor der Anwendung und der Rest am Tag nach der Anwendung gegeben. Bei Patienten, die eine reduzierte Dexamethason-Dosis erhielten, wurde die gesamte 20-mg-Dosis als Prämedikation zur Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX gegeben. Dosisanpassungen von Pomalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 304 Patienten randomisiert: 151 in den D-Pd-Arm und 153 in den Pd-Arm. Patienten mit dokumentiertem Nachweis einer Krankheitsprogression unter oder nach der letzten Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Patienten, die während der vorherigen Therapie einen Hautausschlag \geq Grad 3 hatten, wurden gemäß der Fachinformation von Pomalidomid ausgeschlossen. Die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre (Bereich 35 bis 90 Jahre), 18 % waren \geq 75 Jahre alt, 53 % waren Männer und 89 % Kaukasier. Die Patienten hatten im Median 2 vorherige Therapielinien erhalten. Alle Patienten hatten eine vorherige Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und Lenalidomid erhalten, und 56 % der Patienten hatten eine vorherige Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten. Sechszundneunzig Prozent (96 %) der Patienten erhielten eine vorherige Therapie mit Bortezomib. Die Mehrzahl der Patienten war refraktär gegenüber Lenalidomid (80%), einem PI (48 %) oder sowohl gegenüber einem Immunmodulator als auch einem PI (42 %). Elf Prozent der Patienten hatten eine vorherige Therapielinie erhalten; alle waren refraktär gegenüber Lenalidomid und 32,4 % waren refraktär sowohl gegenüber Lenalidomid als auch einem PI. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) bewertet.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,9 Monaten ergab die primäre Analyse des PFS in der Studie MMY3013 eine statistisch signifikante Verbesserung im D-Pd-Arm im Vergleich zum Pd-Arm; das mediane PFS betrug 12,4 Monate im D-Pd-Arm und 6,9 Monate im Pd-Arm (HR [95 % CI]: 0,63 [0,47; 0,85]; p-Wert=0,0018), entsprechend einer 37%igen Reduktion des Risikos für eine Krankheitsprogression oder Tod für Patienten, die mit D-Pd gegenüber Pd behandelt wurden. Das mediane OS wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3013



Anzahl der Risikopatienten

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

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3013 sind in Tabelle 9 unten dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n(%)^a	104 (68,9 %)	71 (46,4 %)
p-Wert^b	< 0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	14 (9,3 %)	2 (1,3 %)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	23 (15,2 %)	4 (2,6 %)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	40 (26,5 %)	24 (15,7 %)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	27 (17,9 %)	41 (26,8 %)
MRD-Negativitätsrate^c n(%)	13 (8,7 %)	3 (2,0 %)
95 % CI (%)	(4,7 %, 14,3 %)	(0,4 %, 5,6 %)

p-Wert ^d	0,0102
---------------------	--------

D-Pd=Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason; Pd=Pomalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval)

^a Basierend auf der Intent-to-treat-Population

^b p-Wert aus Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test, bereinigt um Stratifikationsfaktoren

^c MRD-Negativierungsrate basiert auf der Intent-to-treat-Population und einem Schwellenwert von 10⁻⁵

^d p-Wert aus Fisher's Exact Test.

Bei Respondern betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1 Monat (Bereich: 0,9 bis 9,1 Monate) in der D-Pd-Gruppe und 1,9 Monate (Bereich: 0,9 bis 17,3 Monate) in der Pd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-Pd-Gruppe nicht erreicht (Bereich: 1 bis 34,9+ Monate) und betrug 15,9 Monate (Bereich: 1+ bis 24,8 Monate) in der Pd-Gruppe.

Kombinationstherapie mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason bei Patienten mit AL-Amyloidose

In der Studie AMY3001, einer offenen, randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase-III-Studie, wurde eine Behandlung mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) in Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) allein bei Patienten mit neu diagnostizierter systemischer AL-Amyloidose verglichen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem AL-Amyloidose Cardiac Staging System, nach den Ländern, die typischerweise eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) für Patienten mit AL-Amyloidose anbieten und nach der Nierenfunktion.

Alle Patienten, die in die Studie AMY3001 aufgenommen wurden, hatten eine neu diagnostizierte AL-Amyloidose mit mindestens einem betroffenen Organ, eine messbare hämatologische Erkrankung, das kardiale Stadium I-IIIa (basierend auf der European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) und die NYHA-Klasse I-IIIa. Patienten mit NYHA-Klasse IIIB und IV wurden ausgeschlossen.

Bortezomib (subkutan; 1,3 mg/m² Körperoberfläche), Cyclophosphamid (oral oder intravenös; 300 mg/m² Körperoberfläche; maximale Dosis 500 mg) und Dexamethason (oral oder intravenös; 40 mg oder eine reduzierte Dosis von 20 mg bei Patienten > 70 Jahre oder mit Body Mass Index [BMI] < 18,5 oder bei Patienten mit Hypervolämie, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie) wurden wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der wiederholten 28-tägigen [4-wöchigen] Zyklen angewendet. An den Tagen der DARZALEX-Gabe wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Präinjektionsmedikation und der Rest am Tag nach der DARZALEX-Gabe angewendet. Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wurden in beiden Behandlungsarmen für sechs 28-tägige [4-wöchige] Zyklen angewendet, während die DARZALEX-Behandlung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer Folgetherapie oder für maximal 24 Zyklen (~2 Jahre) ab der ersten Dosis der Studienbehandlung fortgesetzt wurde. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason wurden gemäß der Fachinformation der Hersteller vorgenommen.

Insgesamt wurden 388 Patienten randomisiert: 195 in den D-VCd-Arm und 193 in den VCd-Arm. Die demografischen Charakteristika und Krankheitscharakteristika zu Beginn der Studie waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Mehrzahl (79 %) der Patienten hatte eine freie lambda-Leichtkettenerkrankung. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 34 bis 87); 47 % waren ≥ 65 Jahre; 58 % waren Männer; 76 % waren Kaukasier, 17 % Asiaten und 3 % Afroamerikaner; 23 % hatten AL-Amyloidose im klinisch-kardialen Stadium I, 40 % im Stadium II, 35 % im Stadium IIIa und 2 % im Stadium IIIB. Alle Patienten hatten ein oder mehrere betroffene Organe und die mediane Anzahl der betroffenen Organe war 2 (Bereich: 1-6) und 66 % der Patienten hatten 2 oder mehr betroffene Organe. Die Organbeteiligung lebenswichtiger Organe betrug: 71 % kardial, 59 % renal und 8 % hepatisch. Patienten mit sensorischer Neuropathie vom Grad 2 oder schmerzhafter peripherer Neuropathie vom Grad 1 wurden ausgeschlossen. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Rate des vollständigen hämatologischen Ansprechens (HemCR), welches auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) basierte. Die Studie AMY3001 ergab eine Verbesserung des HemCR im D-VCd-Arm im Vergleich zum VCd-Arm. Die Wirksamkeitsdaten sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	p-Wert
Vollständiges hämatologisches Ansprechen (HemCR), n (%)	104 (53,3 %)	35 (18,1 %)	< 0,0001 ^b
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR), n (%)	49 (25,1 %)	60 (31,1 %)	
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR), n (%)	26 (13,3 %)	53 (27,5 %)	
Hämatologisches VGPR oder besser (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78,5 %)	95 (49,2 %)	< 0,0001 ^b
Schwere Organschädigung-progressionsfreies Überleben (MOD-PFS), Hazard Ratio mit 95 % CI ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=Daratumumab-Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason; VCd=Bortezomib-Cyclophosphamid-Dexamethason

^a Basierend auf der Intent-to-treat-Population

^b p-Wert aus Cochran Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test.

^c MOD-PFS definiert als hämatologische Progression, schwere Organschädigung (kardial oder renal) oder Tod

^d Nomineller p-Wert aus dem nach der inversen Wahrscheinlichkeitszensierung gewichteten Log-Rank-Test

Bei Respondern betrug die mediane Dauer bis zum HemCR 60 Tage (Bereich: 8 bis 299 Tage) in der D-VCd-Gruppe und 85 Tage (Bereich: 14 bis 340 Tage) in der VCd-Gruppe. Die mediane Dauer bis zum VGPR oder besser betrug 17 Tage (Bereich: 5 bis 336 Tage) in der D-VCd-Gruppe und 25 Tage (Bereich: 8 bis 171 Tage) in der VCd-Gruppe. Die mediane Dauer des HemCR wurde in beiden Armen nicht erreicht.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Studie beträgt 11,4 Monate. Das mediane schwere Organschädigung-progressionsfreie Überleben (MOD-PFS) wurde von Patienten in beiden Armen nicht erreicht.

Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren nicht ausgereift. Es wurden insgesamt 56 Todesfälle berichtet [n=27 (13,8 %) D-VCd-Gruppe vs. n=29 (15 %) VCd-Gruppe].

Klinische Erfahrungen mit Daratumumab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Darreichungsform)

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind:

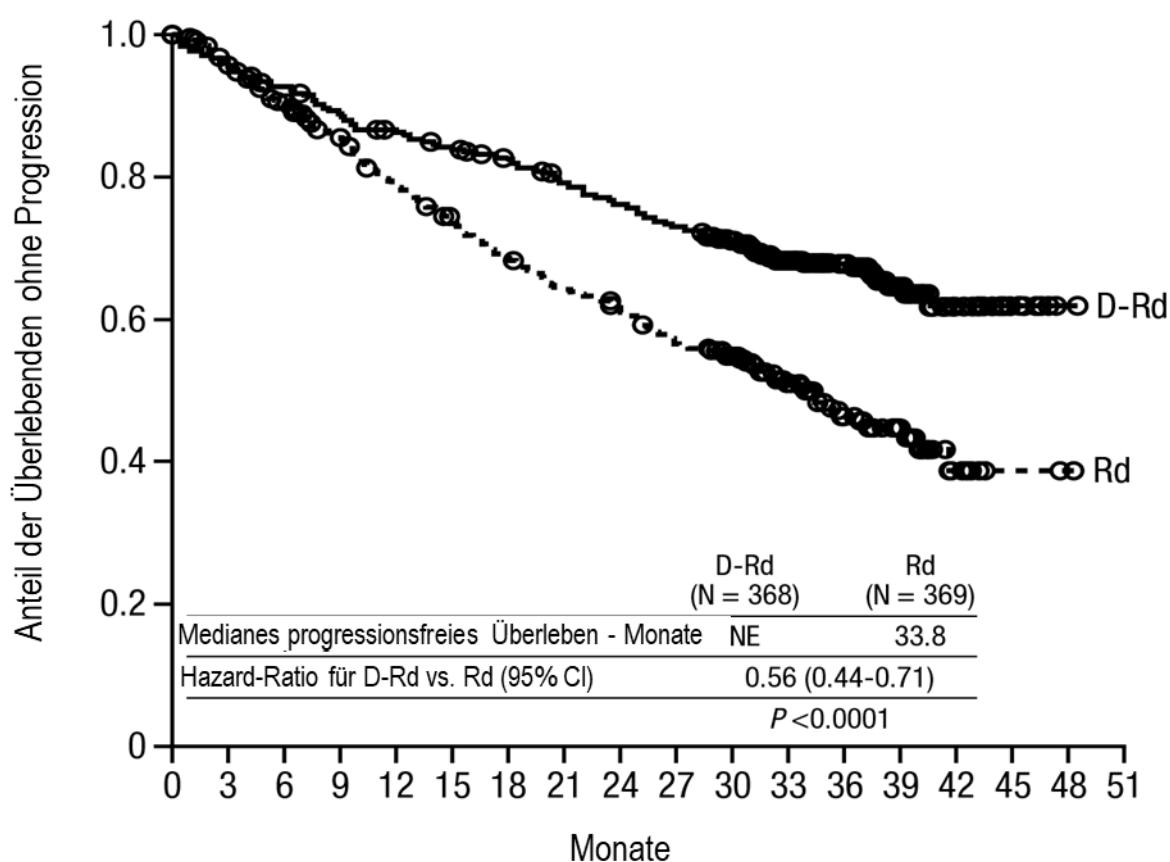
In der Studie MMY3008, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem oral oder intravenös angewendetem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre oder mit einem Body Mass Index [BMI] <18,5) gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Dosisanpassungen von Lenalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Fachinformationen der Hersteller vorgenommen. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 737 Patienten randomisiert, wobei 368 Patienten dem DRd-Arm und 369 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 73 Jahre (Bereich: 45-90), wobei 44 % der Patienten ≥75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (92 %), Männer (52 %), 34 % hatten einen ECOG-Score von 0; 49,5 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 17 % hatten einen ECOG-Score von ≥2. Siebenundzwanzig Prozent hatten ein

Myelom im ISS-Stadium (internationales System zur Stadieneinteilung, *International Staging System*) I, 43 % eines im ISS-Stadium II und 29 % eines im ISS-Stadium III. Die Wirksamkeit wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) bewertet.

In der Studie MMY3008 wurde im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verlängerung des PFS gezeigt. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 31,9 Monate im Rd-Arm (Hazard-Ratio [HR]=0,56; 95 % CI: 0,43; 0,73; p<0,0001). Dies ist gleichbedeutend mit einer 44%igen Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes bei Patienten mit DRd. Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse etwa 9 Monate nach dem ursprünglichen klinischen Cut-off zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 33,8 Monate im Rd-Arm (HR=0,56; 95 % CI: 0,44, 0,71; p<0,0001).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3008



Anzahl der Risikopatienten

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

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008 sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%) ^a	342 (92,9 %)	300 (81,3 %)
p-Wert ^b	<0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	112 (30,4 %)	46 (12,5 %)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	63 (17,1 %)	46 (12,5 %)

Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	117 (31,8 %)	104 (28,2 %)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	50 (13,6 %)	104 (28,2 %)
CR oder besser (sCR + CR)	175 (47,6 %)	92 (24,9 %)
p-Wert ^b	< 0,0001	
VGPR oder besser (sCR + CR + VGPR)	292 (79,3 %)	196 (53,1 %)
p-Wert ^b	<0,0001	
MRD-Negativitätsrate ^{a,c} n (%)	89 (24,2 %)	27 (7,3 %)
95 % CI (%)	(19,9 %; 28,9 %)	(4,9 %; 10,5 %)
Odds Ratio mit 95% CI ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
p-Wert ^e	<0,0001	

DRd=Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval)

^a Basierend auf der Intent-to-Treat-Population

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10⁻⁵

^d Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der Odds Ratio für unstratifizierte Tabellen. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

^e p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 1,05 Monate (Bereich: 0,2 bis 12,1 Monate) in der DRd-Gruppe und 1,05 Monate (Bereich: 0,3 bis 15,3 Monate) in der Rd-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der DRd-Gruppe nicht erreicht und betrug 34,7 Monate (95 % CI: 30,8; nicht bestimmbar) in der Rd-Gruppe.

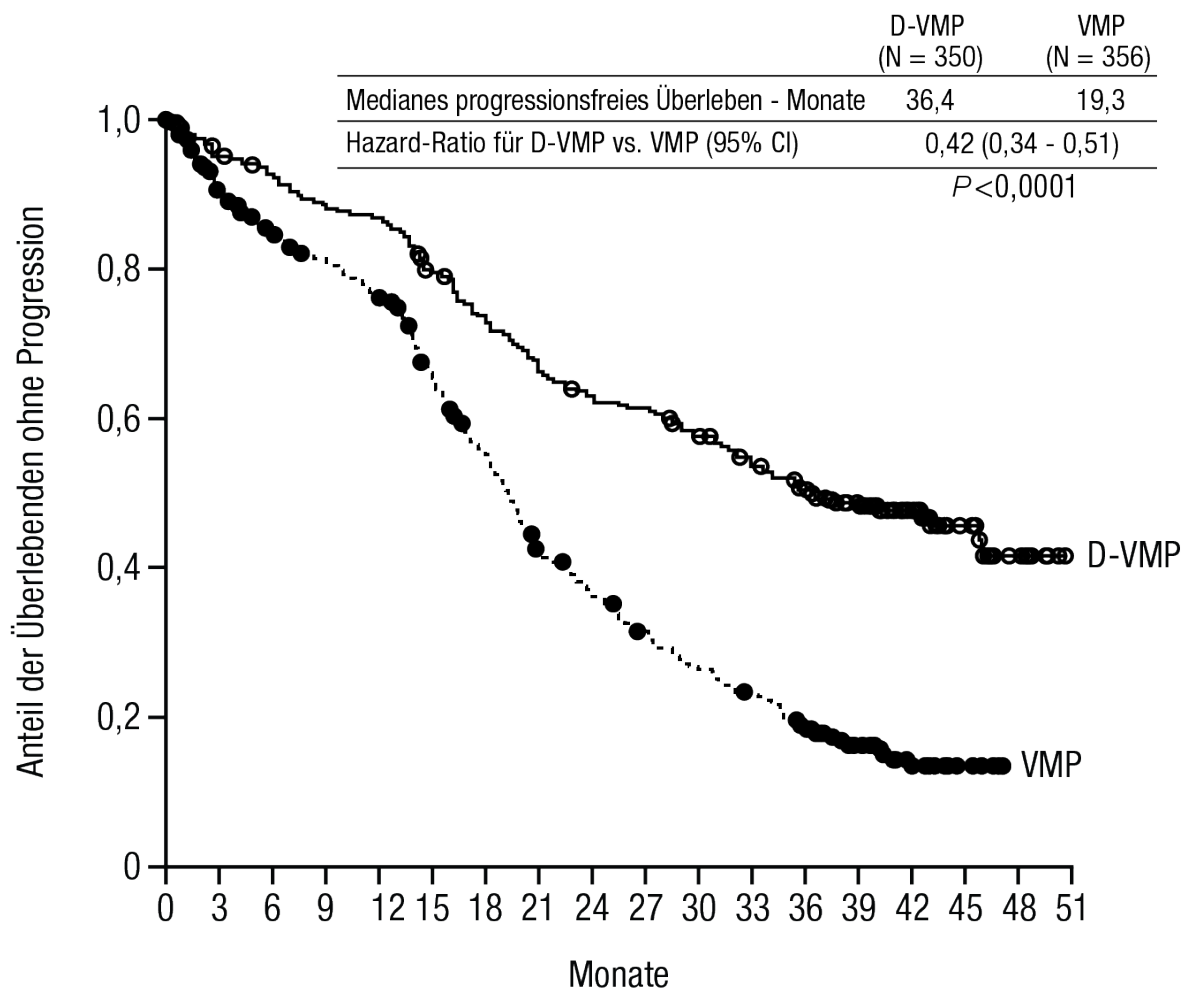
Kombinationstherapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind:

In der Studie MMY3007, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) mit der Behandlung mit VMP bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen. Bortezomib wurde mittels subkutaner Injektion in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche im ersten 6-Wochen-Zyklus (Zyklus 1; 8 Dosen) zweimal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 gegeben und anschließend über acht weitere 6-Wochen-Zyklen einmal wöchentlich in den Wochen 1, 2, 4 und 5 (Zyklen 2 bis 9; 4 Dosen pro Zyklus). Melphalan 9 mg/m² und Prednison 60 mg/m² wurden an den Tagen 1 bis 4 der neun 6-Wochen-Zyklen (Zyklen 1 bis 9) peroral gegeben. Die Behandlung mit intravenösem Daratumumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 706 Patienten randomisiert, wobei 350 Patienten dem D-VMP-Arm und 356 Patienten dem VMP-Arm zugeordnet wurden. Zu Studienbeginn waren die demografischen und Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich: 40-93), wobei 30 % der Patienten ≥75 Jahre alt waren. Die meisten waren Kaukasier (85 %), Frauen (54 %), 25 % hatten einen ECOG-Score von 0, 50 % hatten einen ECOG-Score von 1 und 25 % hatten einen ECOG-Score von 2. Die Patienten hatten in 64 %, 22 % bzw. 10 % der Fälle ein IgG/IgA/-Leichtkettenmyelom, 19 % ein Myelom im ISS-Stadium I, 42 % im ISS-Stadium II, 38 % im ISS-Stadium III und 84 % eine Zytogenetik mit Standardrisiko. Die Wirksamkeit wurde anhand des PFS nach den Kriterien der IMWG und des allgemeinen Überlebens (Overall Survival, OS) bewertet.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3007 im D-VMP-Arm eine Verlängerung im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS wurde im D-VMP-Arm nicht erreicht und betrug 18,1 Monate im VMP-Arm (HR=0,5; 95 % CI: 0,38; 0,65; p < 0,0001). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im D-VMP-Arm im Vergleich zum VMP-Arm. Das mediane PFS betrug 36,4 Monate im D-VMP-Arm und 19,3 Monate im VMP-Arm (HR=0,42; 95 % CI: 0,34; 0,51; p < 0,0001), was eine 58%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für D-VMP-behandelte Patienten bedeutet.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3007

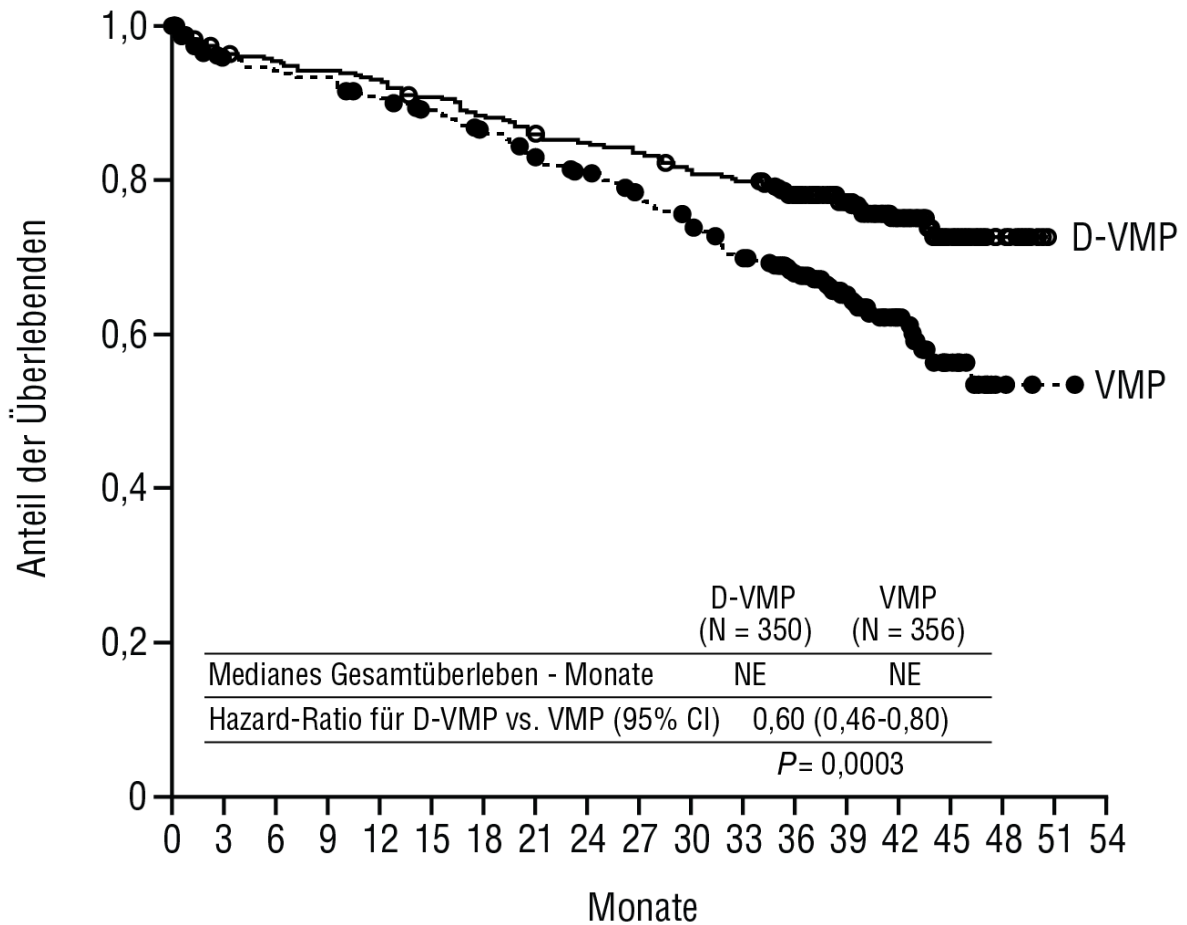


Anzahl der Risikopatienten

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten zeigte D-VMP einen Vorteil des Gesamtüberlebens (OS) gegenüber dem VMP-Arm (HR=0,60; 95 % CI: 0,46; 0,80; p=0,0003), was eine 40%ige Reduktion des Risikos für Tod für im D-VMP-Arm behandelten Patienten bedeutet. Das mediane OS wurde in keinem der beiden Arme erreicht.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des OS in Studie MMY3007



Anzahl der Risikopatienten

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007 sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
p-Wert ^b	<0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds Ratio mit 95 % CI ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
p-Wert ^e	<0,0001	

D-VMP=Daratumumab-Bortezomib-Melphalan-Prednison; VMP=Bortezomib-Melphalan-Prednison; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval).

^a Basierend auf der Intent-to-Treat Population.

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5} .

^d Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio für stratifizierte Tabellen. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für D-VMP hin.

^e p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher.

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Respondern betrug 0,79 Monate (Bereich: 0,4 bis 15,5 Monate) in der D-VMP-Gruppe und 0,82 Monate (Bereich: 0,7 bis 12,6 Monate) in der VMP-Gruppe. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 21,3 Monate (Bereich: 18,4; nicht bestimmbar) in der VMP-Gruppe.

Es wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten durchgeführt, die mindestens 70 Jahre alt waren oder die 65-69 Jahre alt waren und einen ECOG-Score von 2 hatten oder die jünger als 65 Jahre alt waren und eine klinisch relevante Komorbidität oder einen ECOG-Score von 2 hatten (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. In dieser Subgruppe wurde das mediane PFS in der D-VMP-Gruppe nicht erreicht und betrug 17,9 Monate in der VMP-Gruppe (HR=0,56; 95 % CI: 0,42; 0,75; p<0,0001). Die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) betrug 90 % in der D-VMP-Gruppe und 74 % in der VMP-Gruppe (VGPR-Rate: 29 % in der D-VMP-Gruppe und 26 % in der VMP-Gruppe; CR: 22 % in der D-VMP-Gruppe und 18 % in der VMP-Gruppe; sCR-Rate: 20 % in der D-VMP-Gruppe und 7 % in der VMP-Gruppe). Die Ergebnisse zur Sicherheit in dieser Subgruppe entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Auch die Analysen zur Sicherheit der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Score von 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) entsprachen den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Kombinationsbehandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren:

Die Studie MMY3006 ist eine 2-teilige, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. In Teil 1 wurde die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit einer Behandlung mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (VTd) bei Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom verglichen, die für eine ASZT geeignet waren. Die Konsolidierungsphase der Behandlung begann mindestens 30 Tage nach der ASZT, sobald sich der Patient ausreichend erholt hatte und das Anwachsen der Stammzellen (Engraftment) abgeschlossen war. In Teil 2 wurden Patienten mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) an Tag 100 nach der Transplantation im Verhältnis 1:1 in eine Daratumumab-Erhaltungstherapie oder in eine reine Beobachtung re-randomisiert. Nur die Ergebnisse aus Teil 1 werden im Folgenden beschrieben.

Bortezomib wurde mittels subkutaner oder intravenöser Injektion mit einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (Tage 1, 4, 8 und 11) in den sich wiederholenden 28-tägigen (4-wöchigen) Induktionsbehandlungszyklen (Zyklus 1 bis 4) angewendet sowie in den zwei Konsolidierungszyklen (Zyklus 5 und 6) im Anschluss an die ASZT nach Zyklus 4. Thalidomid wurde oral mit 100 mg täglich während der sechs Bortezomib-Zyklen angewendet. Dexamethason (oral oder intravenös) wurde mit 40 mg an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 der Zyklen 1 und 2 angewendet, und mit 40 mg an den Tagen 1 bis 2 und 20 mg an den folgenden Dosierungstagen (Tage 8, 9, 15, 16) der Zyklen 3 bis 4. Dexamethason 20 mg wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16 in den Zyklen 5 und 6 angewendet. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurde die Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation vor der Infusion angewendet. Die Dosisanpassungen für Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason wurden gemäß den Herstellerangaben vorgenommen.

Insgesamt 1 085 Patienten wurden randomisiert: 543 in den D-VTd-Arm und 542 in den VTd-Arm. Die demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale bei Baseline waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (Bereich: 22 bis 65). Alle Patienten waren ≤65 Jahre alt: 43 % waren in der Altersgruppe ≥60 bis 65 Jahre, 41 % waren in der

Altersgruppe ≥ 50 bis 60 Jahre und 16 % unter 50 Jahre. Die Mehrheit war männlich (59 %), 48 % hatten einen ECOG-Aktivitätsindex von 0; 42 % hatten einen ECOG-Index von 1; 10 % hatten einen ECOG-Index von 2. Bei 40 % lag eine Erkrankung gemäß International Staging System (ISS) vom Stadium I vor, bei 45 % lag ISS-Stadium II und bei 15 % ISS-Stadium III vor.

Die Wirksamkeit wurde anhand der Rate des stringenten kompletten Ansprechens (sCR) an Tag 100 nach der Transplantation und dem progressionsfreien Überleben (PFS) bewertet.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	p-Wert ^b
Bewertung des Ansprechens an Tag 100 nach der Transplantation			
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	157 (28,9 %)	110 (20,3 %)	0,0010
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser (sCR+CR)	211 (38,9 %)	141 (26,0 %)	<0,0001
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser (sCR+CR+VGPR)	453 (83,4 %)	423 (78,0 %)	
MRD-Negativität ^{c, d} n (%)	346 (63,7 %)	236 (43,5 %)	<0,0001
95 % CI (%)	(59,5 %; 67,8 %)	(39,3 %; 47,8 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
MRD-Negativität in Kombination mit CR oder besser ^c n (%)	183 (33,7 %)	108 (19,9 %)	<0,0001
95 % CI (%)	(29,7 %; 37,9 %)	(16,6 %; 23,5 %)	
Odds Ratio mit 95 % CI ^d	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=Daratumumab-Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; VTd=Bortezomib-Thalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval).

^a Basierend auf der Intent-to-Treat Population.

^b p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^c Basierend auf einem Grenzwert von 10^{-5} .

^d Unabhängig von den Ansprechkriterien der IMWG.

^e Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio für stratifizierte Tabellen.

Die Ergebnisse einer PFS-Analyse durch Zensur von Patienten, die in der zweiten Randomisierung zur Daratumumab-Erhaltung randomisiert wurden, zeigten zum Zeitpunkt der zweiten Randomisierung eine HR=0,50; 95 % CI: 0,34, 0,75; p=0,0005.

Rezidiertes/refraktäres multiples Myelom

Monotherapie:

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Daratumumab-Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wurden in zwei offenen Studien nachgewiesen.

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom 16 mg/kg Körpergewicht intravenöses Daratumumab bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 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 14 dargestellt.

Tabelle 14: Vom IRC beurteilte Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY2002

Wirksamkeitsendpunkt	Intravenöses Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht n=106
Gesamtansprechrates ¹ (ORR: sCR + CR + VGPR + PR) [n (%)] 95 % CI (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) [n (%)]	3 (2,8)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) [n]	0
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) [n (%)]	10 (9,4)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR) [n (%)]	18 (17,0)
Klinische Nutzenrate (ORR + MR) [n (%)]	36 (34,0)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	7,4 (5,5; NS)
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); NS=nicht schätzbar; MR=minimales Ansprechen (Minimal Response); ORR=Gesamtansprechrates (Overall Response Rate)

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

Bei einem Update der Überlebensdaten bei 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 Körpergewicht intravenöses Daratumumab 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 Körpergewicht 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). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht (95 % CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

Bei einem Update der Überlebensdaten bei 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.

Kombinationstherapie mit Lenalidomid:

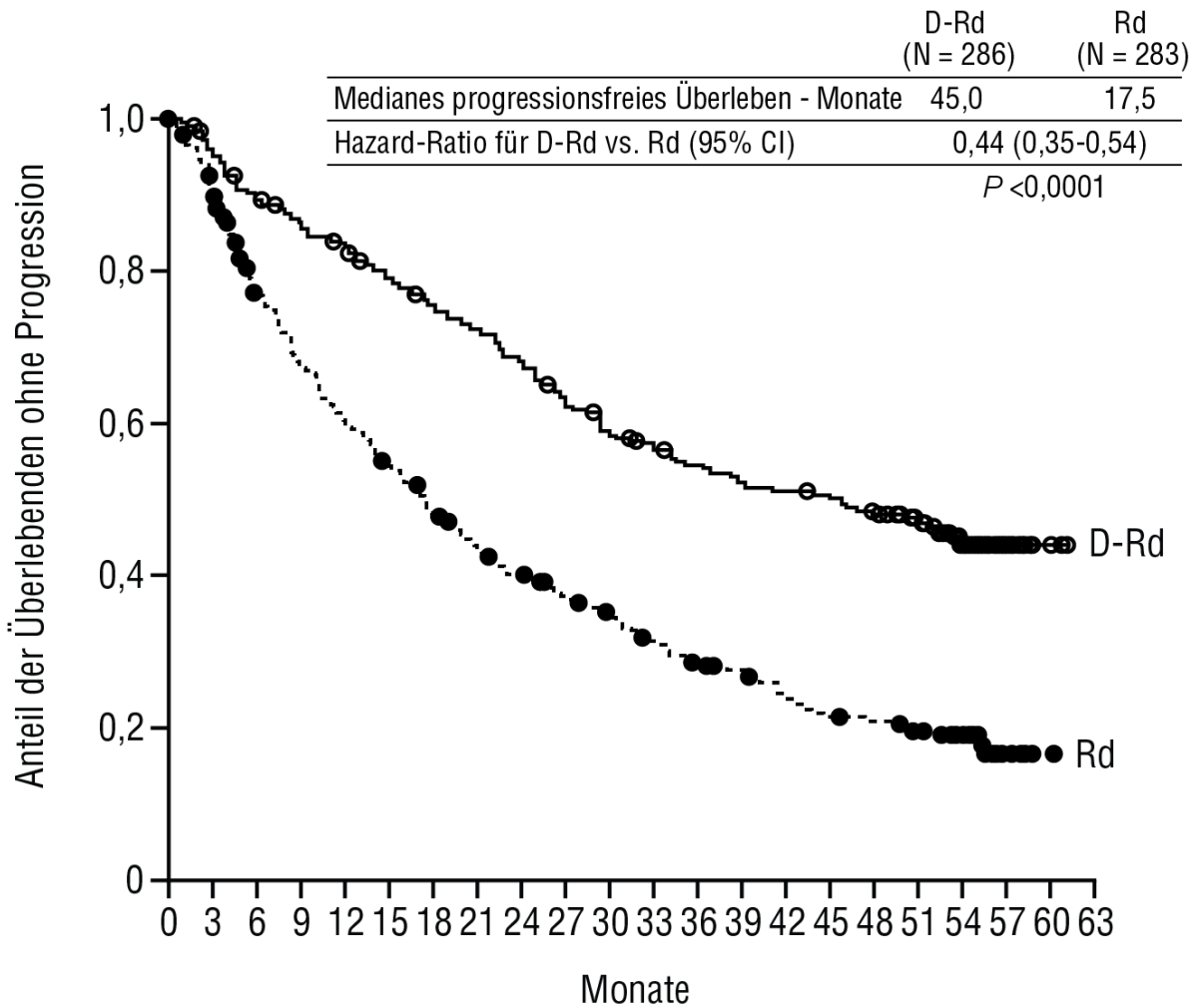
In der Studie MMY3003, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (DRd) mit der Behandlung mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason (Rd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Lenalidomid (25 mg einmal täglich oral an den Tagen 1-21 innerhalb der sich wiederholenden 28-Tage[4-Wochen]-Zyklen) wurde mit niedrig dosiertem Dexamethason in einer Dosis von 40 mg/Woche (oder in einer reduzierten Dosis

von 20 mg/Woche bei Patienten >75 Jahre oder mit einem BMI <18,5) gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion und der Rest am Tag nach der Infusion gegeben. Die Behandlung wurde in beiden Armen bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 569 Patienten randomisiert, wobei 286 Patienten dem DRd-Arm und 283 Patienten dem Rd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem intravenösen Daratumumab- und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 65 Jahre (Bereich: 34 bis 89 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. Die Mehrzahl der Patienten (86 %) hatte vorher einen PI erhalten. 55 % der Patienten, einschließlich 18 % der Patienten, die vorher mit Lenalidomid behandelt worden waren, hatten vorher ein IMiD erhalten. 44 % der Patienten hatten vorher sowohl einen PI als auch ein IMiD erhalten. Vor Studienbeginn waren 27 % der Patienten gegen die letzte Therapielinie refraktär. 18 % der Patienten waren ausschließlich gegen einen PI refraktär und 21 % gegen Bortezomib refraktär. Gegen Lenalidomid refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3003 im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm eine Verlängerung. Das mediane PFS wurde im DRd-Arm nicht erreicht und betrug 18,4 Monate im Rd-Arm (HR=0,37; 95 % CI: 0,27; 0,52; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DRd-Arm im Vergleich zum Rd-Arm. Das mediane PFS betrug 45 Monate im DRd-Arm und 17,5 Monate im Rd-Arm (HR=0,44; 95 % CI: 0,35; 0,54; $p < 0,0001$), was eine 56%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DRd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3003



Anzahl der Risikopatienten

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003 sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3003

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	261 (92,9)	211 (76,4)
p-Wert ^a	<0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	51 (18,1)	20 (7,2)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	70 (24,9)	33 (12,0)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	92 (32,7)	69 (25,0)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (95 % CI)]	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (NS, NS)	
MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds Ratio (95 % CI) ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
p-Wert ^d	<0,0001	

DRd=Daratumumab-Lenalidomid-Dexamethason; Rd=Lenalidomid-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NS=nicht schätzbar.

^a p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^b Basierend auf der Intent-to-Treat-Population und einem Grenzwert von 10^{-5} .

^c Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für DRd hin.

^d p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Bei einer medianen Gesamtnachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten betrug die Hazard Ratio für das OS 0,64 (95 % CI: 0,40; 1,01; $p=0,0534$).

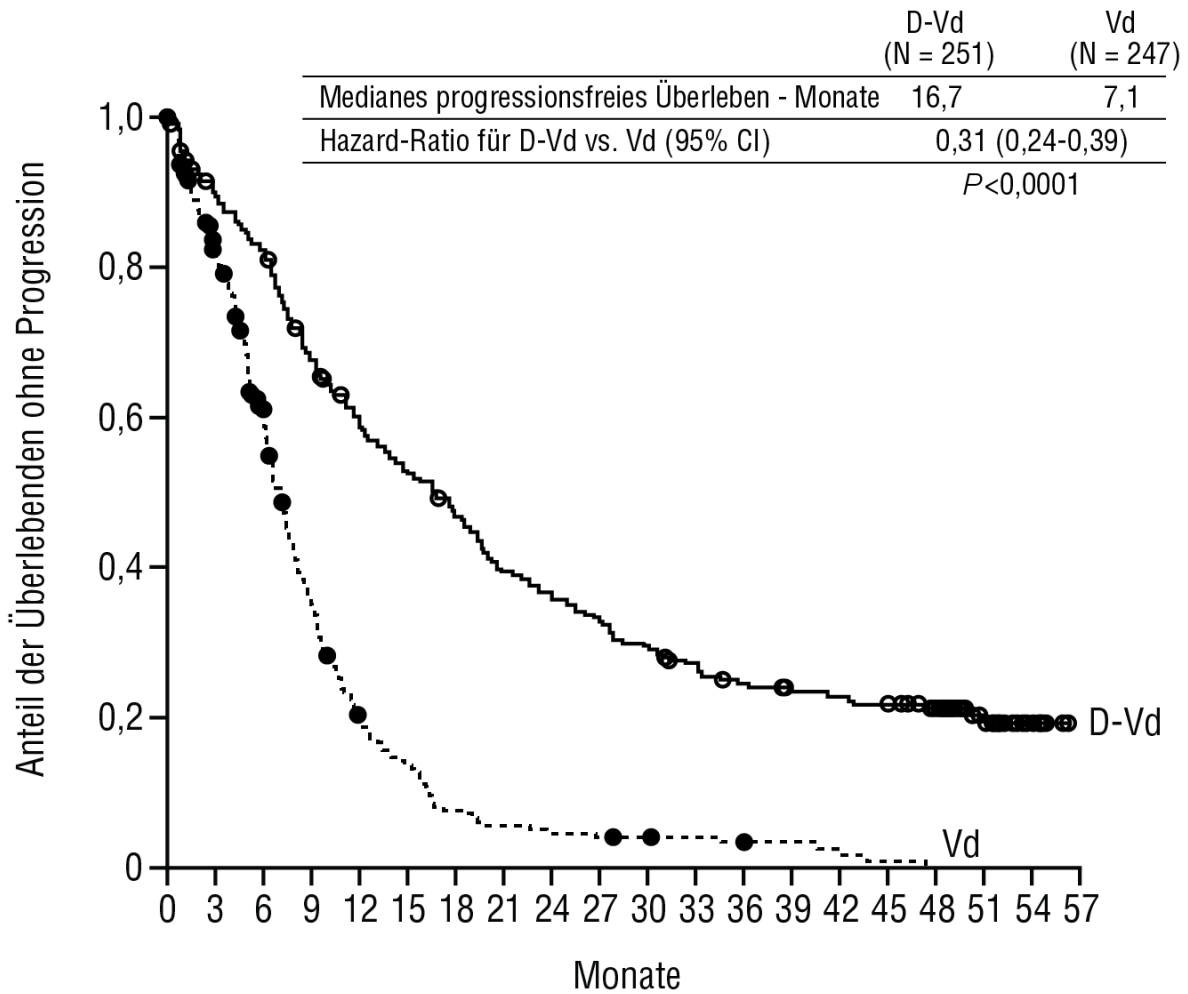
Kombinationstherapie mit Bortezomib:

In der Studie MMY3004, einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-III-Studie, wurde die Behandlung mit intravenösem Daratumumab 16 mg/kg Körpergewicht in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd) mit der Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten hatten, verglichen. Bortezomib wurde als subkutane Injektion oder intravenöse Injektion in einer Dosis von $1,3 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche zweimal wöchentlich für zwei Wochen (an den Tagen 1, 4, 8 und 11) innerhalb der sich wiederholenden 21-Tage(3-Wochen)-Zyklen für insgesamt 8 Zyklen angewendet. Dexamethason wurde oral in einer Dosis von 20 mg an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 der 8 Bortezomib-Zyklen (80 mg/Woche in zwei der drei Wochen des Bortezomib-Zyklus) oder in einer reduzierten Dosis von 20 mg/Woche für Patienten >75 Jahre, mit BMI <18,5, schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder früherer Unverträglichkeit gegen eine Kortikoidtherapie gegeben. An den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion wurden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation vor der Infusion gegeben. Die Behandlung mit intravenösem Daratumumab wurde bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer nicht akzeptablen Toxizität fortgesetzt.

Insgesamt wurden 498 Patienten randomisiert, wobei 251 Patienten dem DVd-Arm und 247 Patienten dem Vd-Arm zugeordnet wurden. Die demografischen und Krankheitscharakteristika vor Studienbeginn waren zwischen dem Arm, der intravenöses Daratumumab erhielt, und dem Kontrollarm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre (Bereich: 30 bis 88 Jahre) und 12 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre alt. 69 % der Patienten hatten vorher einen PI erhalten (66 % wurden mit Bortezomib behandelt) und 76 % der Patienten hatten vorher ein IMiD (42 % wurden mit Lenalidomid behandelt) erhalten. Vor Studienbeginn waren 32 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie. 33 % der Patienten waren ausschließlich gegen ein IMiD und 28 % gegen Lenalidomid refraktär. Gegen Bortezomib refraktäre Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten zeigte die Primäranalyse des PFS in der Studie MMY3004 im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm eine Verlängerung. Das mediane PFS wurde im DVd-Arm nicht erreicht und betrug 7,2 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,39 [0,28; 0,53]; $p<0,0001$). Die Ergebnisse einer aktualisierten PFS-Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten zeigten weiterhin eine Verlängerung des PFS bei Patienten im DVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm. Das mediane PFS betrug 16,7 Monate im DVd-Arm und 7,1 Monate im Vd-Arm (HR [95 % CI]: 0,31 [0,24; 0,39]; p -Wert<0,0001), was eine 69%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod für mit DVd behandelte Patienten bedeutet (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des PFS in Studie MMY3004



Anzahl der Risikopatienten

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004 sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit aus Studie MMY3004

Für das Ansprechen auswertbare Patientenzahlen	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Gesamtansprechen (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
p-Wert ^a	<0,0001	
Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR)	11 (4,6)	5 (2,1)
Komplettes Ansprechen (Complete Response, CR)	35 (14,6)	16 (6,8)
Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR)	96 (40,0)	47 (20,1)
Partielles Ansprechen (Partial Response, PR)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen [Monate (Bereich)]	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediane Dauer des Ansprechens [Monate (95 % CI)]	NS (11,5; NS)	7,9 (6,7; 11,3)
MRD-Negativitätsrate (95 % CI) ^b (%)	8,8 % (5,6 %; 13,0 %)	1,2 % (0,3 %; 3,5 %)
Odds Ratio mit 95 % CI ^c	9,04 (2,53; 32,21)	

p-Wert ^d	0,0001
---------------------	--------

DVd=Daratumumab-Bortezomib-Dexamethason; Vd=Bortezomib-Dexamethason; MRD=minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); CI=Konfidenzintervall (Confidence Interval); NS=nicht schätzbar.

^a p-Wert berechnet mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

^b Basierend auf der Intent-to-Treat Population und einem Grenzwert von 10^{-5} .

^c Anwendung einer Mantel-Haenszel-Schätzung der gemeinsamen Odds Ratio. Eine Odds Ratio >1 weist auf einen Vorteil für DVd hin.

^d p-Wert berechnet mit dem exakten Fisher-Test.

Das mediane OS wurde in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Bei einer medianen Gesamtnachbeobachtungszeit von 7,4 Monaten (95 % CI: 0,0; 14,9) betrug die Hazard Ratio für das OS 0,77 (95 % CI: 0,47; 1,26; $p=0,2975$).

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 Körpergewicht) untersucht. Lineare gemischte pharmakokinetische/pharmakodynamische Analysen zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d. h. größer als 20 ms) 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 multipltem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit multipltem Myelom zeigte die Behandlung mit Daratumumab in einer Monotherapie nach empfohlener Gabe von 1.800 mg der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (wöchentlich über 8 Wochen, zweiwöchentlich über 16 Wochen, danach monatlich) im Vergleich zu 16 mg/kg intravenösem Daratumumab bei gleichem Dosierungsschema keine Unterlegenheit für den co-primären Endpunkt des maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung), mit einem Mittelwert \pm SD von 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ im Vergleich zu 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ für intravenöses Daratumumab, mit einem geometrischen Mittelwert von 107,93 % (90 % CI: 95,74-121,67).

In einer Kombinationsstudie, AMY3001, bei Patienten mit AL-Amyloidose war die maximale C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) ähnlich wie beim multiplen Myelom mit einem Mittelwert \pm SD von 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (wöchentlich für 8 Wochen, zweiwöchentlich für 16 Wochen, danach monatlich).

Nach der empfohlenen Dosis von 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung erhöhten sich die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von der ersten Dosis bis zur letzten wöchentlichen Dosis (8. Dosis) um das 4,8-Fache und die Gesamtexposition ($AUC_{0-7\text{Tage}}$) um das 5,4-Fache. Die höchsten Talspiegel für die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung werden sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie typischerweise am Ende der wöchentlichen Dosierungsschemata beobachtet.

Bei Patienten mit multipltem Myelom waren die simulierten Talspiegel nach 6 wöchentlichen Dosen von 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung für die Kombinationstherapie ähnlich wie die der Monotherapie mit 1 800 mg DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Bei Patienten mit multipltem Myelom war die Exposition gegenüber Daratumumab in einer Kombinationsstudie mit Pomalidomid und Dexamethason (Studie MMY3013) vergleichbar mit derjenigen in der Monotherapie, mit einer maximalen C_{trough} (Zyklus 3 Tag 1 vor der Anwendung) mit

einem Mittelwert \pm SD von 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ nach der empfohlenen Anwendung von 1 800 mg DARZALEX-Lösung zur subkutanen Injektion (wöchentlich für 8 Wochen, zweiwöchentlich für 16 Wochen, danach monatlich).

Resorption und Verteilung

Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg bei Patienten mit multiplem Myelom beträgt die absolute Bioverfügbarkeit der DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung 69 %, mit einer Absorptionsrate von $0,012$ Stunden⁻¹, wobei die Spitzenkonzentrationen nach 70 bis 72 Stunden (T_{max}) auftreten. Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg bei Patienten mit AL-Amyloidose wurde die absolute Bioverfügbarkeit nicht geschätzt, die Absorptionsratenkonstante betrug $0,77$ Tag⁻¹ (8,31 % CV, *Clearance Value*) und die Spitzenkonzentrationen traten nach 3 Tagen auf.

Das Modell sagte eine mittlere Schätzung des Verteilungsvolumens für das zentrale Kompartiment von $5,25$ l (36,9 % CV, *Clearance Value*) und das periphere Kompartiment (V_2) von $3,78$ l bei der Daratumumab-Monotherapie voraus, die mittlere Schätzung des Verteilungsvolumens für V_1 betrug $4,36$ l (28,0 % CV) und V_2 betrug $2,80$ l, wenn Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wurde. Bei Patienten mit AL-Amyloidose beträgt das durch das Modell geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen nach subkutaner Anwendung $10,8$ l (3,1 % CV). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Daratumumab primär auf das Gefäßsystem mit begrenzter extravaskulärer Gewebeverteilung lokalisiert ist.

Biotransformation und Elimination

Daratumumab weist eine sowohl konzentrations- als auch zeitabhängige Pharmakokinetik mit paralleler linearer und nichtlinearer (sättigbarer) Elimination auf, die für eine zielvermittelte Clearance charakteristisch ist. Der im populationspharmakokinetischen Modell geschätzte mittlere Clearance-Wert von Daratumumab beträgt $4,96$ ml/h (58,7 % CV) bei Daratumumab-Monotherapie und $4,32$ ml/h (43,5 % CV), wenn Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom angewendet wird. Bei Patienten mit AL-Amyloidose beträgt die scheinbare Clearance nach subkutaner Anwendung 210 ml/Tag (4,1 % CV). Der modellbasierte geometrische Mittelwert für die Halbwertszeit im Zusammenhang mit der linearen Elimination beträgt $20,4$ Tage (22,4 % CV) bei Daratumumab-Monotherapie und $19,7$ Tage (15,3 % CV) bei Anwendung von Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit multiplem Myelom und $27,5$ Tage (74,0 % CV) bei Patienten mit AL-Amyloidose. Bei der Monotherapie und bei den Kombinationstherapien wird der Steady State etwa nach 5 Monaten in der Phase mit 4-wöchentlicher Dosierung in der empfohlenen Dosis und nach dem empfohlenen Schema (1 800 mg; einmal wöchentlich über 8 Wochen, alle 2 Wochen über 16 Wochen und danach alle 4 Wochen) erreicht.

Mit den Daten aus den Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie bei multiplem Myelom mit der DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung wurde eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Die vorhergesagten PK-Expositionen sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Daratumumab-Exposition nach Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) oder einer intravenösen Monotherapie mit Daratumumab (16 mg/kg) bei Patienten mit multiplem Myelom

Pharmakokinetische Parameter	Zyklen	Subkutanes Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)	Intravenöses Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)
C _{trough} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis (Zyklus 3 Tag 1 C _{trough})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{max} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 Tage} (µg/ml•Tag)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	720 (293; 1 274)	1187 (773; 1 619)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	4 017 (1 515; 7 564)	4019 (1 740; 6 370)

Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse anhand von Daten aus der Kombinationstherapie mit DARZALEX-Lösung zur subkutanen Injektion bei Patienten mit AL-Amyloidose mit Daten von 211 Patienten durchgeführt. Bei der empfohlenen Dosis von 1 800 mg waren die vorhergesagten Daratumumab-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten mit multiplem Myelom etwas höher, lagen aber im Allgemeinen innerhalb des gleichen Bereichs.

Tabelle 18: Daratumumab-Exposition nach Anwendung der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX (1 800 mg) bei Patienten mit AL-Amyloidose

PK-Parameter	Zyklen	Subkutanes Daratumumab Median (5.; 95. Perzentil)
C _{trough} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	138 (86; 195)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis (Zyklus 3 Tag 1 C _{trough})	662 (315; 1 037)
C _{max} (µg/ml)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	151 (88; 226)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 Tage} (µg/ml•Tag)	Zyklus 1, erste wöchentliche Dosis	908 (482; 1 365)
	Zyklus 2, letzte wöchentliche Dosis	4 855 (2 562; 7 522)

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten (33 bis 92 Jahre), die Daratumumab als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien erhielten, zeigten, dass das Alter keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die PK von Daratumumab hatte. Eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit vom Alter ist nicht erforderlich.

Das Geschlecht hatte eine statistisch signifikante Wirkung auf die PK-Parameter bei Patienten mit multiplem Myelom, aber nicht bei Patienten mit AL-Amyloidose. Die Exposition bei Frauen war etwas höher als bei Männern. Jedoch wird der Unterschied in der Exposition nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt. Es wurden populationspharmakokinetische

Analysen basierend auf vorbestehenden Daten zur Nierenfunktion von Patienten mit multiplem Myelom, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie erhielten, oder von Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die verschiedene Kombinationstherapien erhielten, durchgeführt. Zwischen den Patienten mit Nierenfunktionsstörung und den Patienten mit normaler Nierenfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine formalen Studien mit der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX durchgeführt.

Es wurden populationspharmakokinetische Analysen von Patienten mit multiplem Myelom, die die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie erhielten, oder von Patienten mit multiplem Myelom oder AL-Amyloidose, die verschiedene Kombinationstherapien erhielten, durchgeführt. Zwischen den Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und Patienten mit normaler Leberfunktion wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet. Es gab nur sehr wenige Patienten mit mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung, um aussagekräftige Schlussfolgerungen für diese Populationen zu ziehen.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen von Patienten, die entweder die subkutane Darreichungsform von DARZALEX als Monotherapie oder verschiedene Kombinationstherapien erhielten, zeigten, dass die Exposition gegenüber Daratumumab bei Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit vergleichbar war.

Körpergewicht

Die Gabe der subkutanen Darreichungsform von DARZALEX in einer Festdosis von 1 800 mg als Monotherapie erreichte eine angemessene Exposition für alle Körpergewicht-Untergruppen. Bei Patienten mit multiplem Myelom war in der Untergruppe mit niedrigerem Körpergewicht (≤ 65 kg) die mittlere C_{trough} in Zyklus 3 Tag 1 um 60 % höher und in der Untergruppe mit höherem Körpergewicht (> 85 kg) um 12 % niedriger als in der Untergruppe, die intravenöses Daratumumab erhielt. Bei einigen Patienten mit einem Körpergewicht von > 120 kg wurde eine geringere Exposition beobachtet, was zu einer verminderten Wirksamkeit führen kann. Diese Beobachtung beruht jedoch auf einer begrenzten Anzahl von Patienten.

Bei Patienten mit AL-Amyloidose wurden keine bedeutsamen Unterschiede bei der C_{trough} bezüglich des Körpergewichts festgestellt.

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 chronischen Toxizität durchgeführt.

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

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der potentiellen Wirkungen von Daratumumab auf Reproduktion und Entwicklung oder zur Bestimmung der potentiellen Wirkungen auf die Fertilität bei Männern oder Frauen durchgeführt.

Es wurden keine Karzinogenitäts-, Genotoxizitäts- oder Fertilitätsstudien für rekombinante menschliche Hyaluronidase durchgeführt. Bei Affen, denen Hyaluronidase in einer Dosis von 22 000 U/kg/Woche subkutan (das 12-Fache der beim Menschen angewendeten Dosis) über 39 Wochen gegeben wurde, wurden keine Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane und die Fortpflanzungsfähigkeit und keine systemische Exposition festgestellt. Da es sich bei Hyaluronidase um eine rekombinante Form der endogenen humanen Hyaluronidase handelt, sind keine Karzinogenität, Mutagenese oder Auswirkungen auf die Fertilität zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20)
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 20
Sorbitol (Ph.Eur.) (E420)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht zusammen mit anderen Materialien verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

1 Jahr

Während der Dauer der Haltbarkeit kann das Arzneimittel in der ungeöffneten Durchstechflasche einmalig für bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) aufbewahrt werden. Sobald das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vorbereitete Spritze

Die chemische und physikalische Stabilität in der vorbereiteten Spritze wurde über einen Zeitraum von 4 Stunden bei Raumtemperatur bis zu 30 °C und bei Raumlicht nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt ein mikrobielles Kontaminationsrisiko aus. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

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 Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml Lösung mit 1 800 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Typ-1-Glas 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

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und gebrauchsfertig.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist kompatibel mit Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polyethylen, mit subkutanen Infusionssets aus Polypropylen, Polyethylen oder Polyvinylchlorid (PVC) sowie mit Transfer- und Injektionsnadeln aus Edelstahl.

Die Durchstechflasche mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung aus der gekühlten Lagerung (2-8 °C) nehmen und auf Raumtemperatur (15-30 °C) bringen. Die ungeöffnete Durchstechflasche kann zum Schutz vor Licht maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht im Originalkarton gelagert werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen. Nicht schütteln.

Bereiten Sie die Dosierspritze unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vor. Nach der Übertragung aus der Durchstechflasche in die Spritze ist die DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht aufzubewahren (siehe Abschnitt 6.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1101/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2017

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**

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 Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irland

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo Bio-Daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republik Korea

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Alle 1
Hillerod, 3400
Dänemark (DNK)

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

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
-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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) 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 identifizierten 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.
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von subkutanem Daratumumab in Kombination mit Cyclophosphamid, Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter systemischer Leichtketten-(AL)-Amyloidose weiter zu evaluieren, soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) die endgültigen OS-Ergebnisse aus der Studie AMY3001 vorlegen	Q3 2025

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR STARTERPACKUNG MIT 11 PACKUNGEN (MIT BLUE BOX)

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
Starterpackung: 11 Durchstechflaschen (6 x 5-ml-Durchstechflaschen + 5 x 20-ml-Durchstechflaschen)

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
2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1101/003

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (100 mg/400 mg) FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE ALS BESTANDTEIL DER ZWISCHENVERPACKUNG/BESTANDTEIL DER STARTERPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

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
Teil einer Starterpackung, Einzelverkauf unzulässig.

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
2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1101/003

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

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (100 mg/400 mg) (MIT BLUE BOX)

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
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

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung
Daratumumab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 15-ml-Durchstechflasche enthält 1 800 mg Daratumumab (120 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420), Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur subkutanen Anwendung

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
2340 Beerse
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1101/004

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 1 800 mg Injektionslösung
Daratumumab
Zur subkutanen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

15 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.

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“).

In einigen Fällen könnte bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auftreten, die Symptome wie eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen oder einen juckenden Ausschlag (Nesselsucht) einschließen kann. Einige schwerwiegende allergische Reaktionen und andere schwerwiegende infusionsbedingte Reaktionen führten zum Tod.

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.

Verminderung der Anzahl von Blutzellen

DARZALEX kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die die Bekämpfung von Infektionen unterstützen, und die Anzahl der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen, vermindern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten, wie zum Beispiel Fieber, oder wenn Sie Symptome einer Abnahme der Anzahl der Blutplättchen, wie zum Beispiel blaue Flecken oder Blutungen, bemerken.

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.

Hepatitis B

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder eventuell gegenwärtig haben, denn DARZALEX kann dazu führen, dass das Hepatitis-B-Virus wieder aktiv wird. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen dieser Infektion vor, während und für einige Zeit nach der Behandlung mit DARZALEX untersuchen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eine zunehmende Müdigkeit verspüren, oder sich Ihre Haut oder der weiße Teil Ihrer Augen gelb verfärbt.

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

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

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

Dieses Arzneimittel enthält 9,3 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 5-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 0,46 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dieses Arzneimittel enthält 37,3 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 20-ml-Durchstechflasche. Dies entspricht 1,86 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist DARZALEX anzuwenden?

Wie viel angewendet wird

Ihr Arzt wird Ihre DARZALEX-Dosis berechnen und das Behandlungsschema festlegen. Die Dosis von DARZALEX ist abhängig von Ihrem Körpergewicht.

Die übliche Anfangsdosis von DARZALEX beträgt 16 mg pro kg Körpergewicht. DARZALEX kann allein oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des multiplen Myeloms gegeben werden.

Bei alleiniger Gabe wird DARZALEX wie folgt gegeben:

- in den ersten 8 Wochen einmal wöchentlich,
- danach für weitere 16 Wochen einmal alle 2 Wochen
- und anschließend einmal alle 4 Wochen, solange sich Ihr Zustand nicht verschlechtert.

Wenn DARZALEX zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, kann Ihr Arzt die Zeit zwischen den Dosen sowie die Anzahl der Behandlungen, die Sie erhalten, ändern.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen die DARZALEX-Dosis in der ersten Woche aufgeteilt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gibt.

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 Ihrer Lunge (Bronchodilatoren)
- Arzneimittel zur Verringerung von Schwellungen und Reizungen Ihrer Lunge (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 umfassen die folgenden Symptome:

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

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

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Beschwerden im Brustraum
- Schwindel oder Benommenheit (Hypotonie)
- Juckreiz
- Keuchende Atmung.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Schwere allergische Reaktion, die Symptome wie eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen oder einen juckenden Ausschlag (Nesselsucht) einschließen kann. Siehe Abschnitt 2.

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
- Starke Müdigkeit
- Durchfall
- Verstopfung
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Nervenschädigung, die Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schmerzen hervorrufen kann
- Hoher Blutdruck
- Muskelkrämpfe
- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße
- Schwächegefühl
- Rückenschmerzen
- Schüttelfrost
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Bronchitis
- 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, Leukopenie)
- Verminderte Anzahl der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen (Thrombozytopenie)
- Ungewöhnliches Gefühl auf der Haut (z. B. Kribbeln oder „Ameisenlaufen“).

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern)
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, die zu Atemnot führt.
- Grippe
- Harnwegsinfektion
- Schwere Infektion im gesamten Körper (Sepsis)
- Flüssigkeitsmangel
- Ohnmacht
- Hoher Blutzuckerspiegel
- Niedriger Kalziumspiegel im Blut
- Entzündete Bauchspeicheldrüse
- Eine bestimmte Art einer Herpes-Virusinfektion (Zytomegalievirus-Infektion)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Leberentzündung (Hepatitis)

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.

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. „EXP“ 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.

DARZALEX ist auch als Starterpackung mit 11 Durchstechflaschen (6 x 5-ml-Durchstechflaschen + 5 x 20-ml Durchstechflaschen) erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

Hersteller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
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
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom(Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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. 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.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

DARZALEX 1 800 mg Injektionslösung 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, 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 abnorme Blutzellen in Ihrem Körper zu binden, so dass Ihr Immunsystem diese Zellen 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 ebenfalls bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet, die eine Form einer Bluterkrankung, die als „AL-Amyloidose“ bezeichnet wird, haben. Bei der AL-Amyloidose bilden abnorme Blutzellen übermäßige Mengen an abnormen Eiweißen, die sich in verschiedenen Organen ablagern, wodurch diese Organe nicht richtig arbeiten.

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 subkutane Injektion angewendet, bei der das Arzneimittel mit einer kleinen Nadel unter die Haut gespritzt wird. Sie erhalten vor und nach jeder Injektion entsprechende Arzneimittel, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten infusionsbedingter Reaktionen verringern sollen (siehe Abschnitt 3 „Arzneimittel, die während der Behandlung mit DARZALEX angewendet werden“). Diese Reaktionen treten am ehesten bei der ersten Injektion auf. Die meisten Reaktionen treten dabei am Tag der Injektion auf. Wenn Sie einmal eine infusionsbedingte Reaktion hatten, ist ein erneutes Auftreten weniger wahrscheinlich. Allerdings können verspätete Reaktionen bis zu 3-4 Tage nach der Injektion auftreten. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, DARZALEX nicht anzuwenden, wenn bei Ihnen nach der Injektion eine starke Reaktion aufgetreten ist.

In einigen Fällen könnte bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auftreten, die Symptome wie eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen oder einen juckenden Ausschlag (Nesselsucht) einschließen kann. Siehe Abschnitt 4.

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 Injektion muss möglicherweise beendet werden. Wenn diese Reaktionen abklingen oder sich bessern, kann die Injektion fortgesetzt werden.

Verminderung der Anzahl von Blutzellen

DARZALEX kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen, die die Bekämpfung von Infektionen unterstützen, und die Anzahl der Blutplättchen, die zur Blutgerinnung beitragen, vermindern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten, wie zum Beispiel Fieber, oder wenn Sie Symptome einer Abnahme der Anzahl der Blutplättchen, wie zum Beispiel blaue Flecken oder Blutungen, bemerken.

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.

Hepatitis B

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schon einmal eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder eventuell gegenwärtig haben, denn DARZALEX kann dazu führen, dass das Hepatitis-B-Virus wieder aktiv wird. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen dieser Infektion vor, während und für einige Zeit nach der Behandlung mit DARZALEX untersuchen. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie eine zunehmende Müdigkeit verspüren, oder sich Ihre Haut oder der weiße Teil Ihrer Augen gelb verfärbt.

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

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

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-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 15 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung enthält Sorbitol

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) – eine seltene angeborene Erkrankung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann – festgestellt wurde.

3. Wie ist DARZALEX anzuwenden?

Wie viel angewendet wird

Die Dosis von DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung beträgt 1 800 mg.

DARZALEX kann alleine oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des multiplen Myeloms oder zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der AL-Amyloidose angewendet werden. DARZALEX wird in der Regel wie folgt gegeben:

- in den ersten 8 Wochen einmal wöchentlich
- danach für weitere 16 Wochen einmal alle 2 Wochen
- und anschließend einmal alle 4 Wochen, solange sich Ihr Zustand nicht verschlechtert.

Wenn DARZALEX zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, kann Ihr Arzt die Zeit zwischen den Dosen sowie die Anzahl der Behandlungen, die Sie erhalten, ändern.

Wie das Arzneimittel angewendet wird

DARZALEX wird Ihnen von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über einen Zeitraum von etwa 3 bis 5 Minuten als Injektion unter die Haut (subkutane Injektion) appliziert. Sie wird in der Bauchgegend (Abdomen) appliziert, nicht an anderen Körperstellen und nicht in Bereiche des Bauches, in denen die Haut gerötet, gequetscht, druckempfindlich oder hart ist oder an denen Narben vorhanden sind.

Wenn Sie während der Injektion Schmerzen verspüren, kann der Arzt oder das medizinische Fachpersonal die Injektion unterbrechen und Ihnen die verbleibende Injektion in einen anderen Bereich Ihres Bauches applizieren.

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 Injektion 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 Injektion 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 Ihrer Lunge (Bronchodilatoren)
- Arzneimittel zur Verringerung von Schwellungen und Reizungen Ihrer Lunge (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 in den ersten 3-4 Tagen nach der Injektion eines der folgenden Symptome bemerken. In diesem Fall brauchen Sie möglicherweise zusätzliche Arzneimittel oder die Injektion muss eventuell unterbrochen oder beendet werden.

Diese Reaktionen umfassen die folgenden Symptome:

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

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Beschwerden im Brustraum
- Schwindel oder Benommenheit (Hypotonie)
- Juckreiz
- Keuchende Atmung.

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Schwere allergische Reaktion, die Symptome wie eine Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund, Zunge oder Rachen, Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen oder einen juckenden Ausschlag (Nesselsucht) einschließen kann. Siehe Abschnitt 2.

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

Reaktionen an der Injektionsstelle

Hautreaktionen an oder in der Nähe der Injektionsstelle (lokal), einschließlich Reaktionen an der Injektionsstelle, können mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung auftreten. Diese Reaktionen sind häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen). Symptome an der Injektionsstelle können Hautrötung, Juckreiz, Schwellung, Schmerzen, Blutergüsse, Hautausschlag und Blutungen umfassen.

Andere Nebenwirkungen

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

- Fieber
- Starke Müdigkeit
- Durchfall
- Verstopfung
- Verminderter Appetit
- Schlafschwierigkeiten
- Kopfschmerzen
- Nervenschädigung, die Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schmerzen hervorrufen kann
- Hautausschlag
- Muskelkrämpfe
- Gelenkschmerzen
- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße
- Schwächegefühl
- Rückenschmerzen
- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Bronchitis
- 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, Leukopenie)
- Verminderte Anzahl sog. Blutplättchen, einer Art von Blutzellen, die zur Blutgerinnung beitragen (Thrombozytopenie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern)
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge, die zu Atemnot führt
- Harnwegsinfektion
- Schwere Infektion im gesamten Körper (Sepsis)
- Flüssigkeitsmangel
- Hoher Blutzuckerspiegel
- Niedriger Kalziumspiegel im Blut

- Schwindelgefühl
- Ohnmacht
- Muskelschmerzen im Brustraum
- Grippe
- Schüttelfrost
- Juckreiz
- Ungewöhnliches Gefühl auf der Haut (z. B. Kribbeln oder „Ameisenlaufen“)
- Entzündete Bauchspeicheldrüse
- Hoher Blutdruck

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Leberentzündung (Hepatitis)
- Eine bestimmte Art einer Herpes-Virusinfektion (Zytomegalievirus-Infektion)

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.

5. Wie ist DARZALEX aufzubewahren?

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung wird im Krankenhaus oder in der Praxis aufbewahrt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ 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 Lösung enthält 120 mg Daratumumab. Jede Durchstechflasche mit 15 ml Injektionslösung enthält 1 800 mg Daratumumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: rekombinante humane Hyaluronidase (rHuPH20), Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Sorbitol (Ph.Eur.) (E420) und Wasser für Injektionszwecke (siehe „DARZALEX enthält Natrium und Sorbitol“ in Abschnitt 2).

Wie DARZALEX aussieht und Inhalt der Packung

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist eine farblose bis gelbe Flüssigkeit. DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist in einem Umkarton mit je 1 Durchstechflasche aus Glas zur einmaligen Anwendung erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgien

Hersteller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
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
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

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:

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Um Medikationsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, die Kennzeichnung der Durchstechflaschen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass dem Patienten die korrekte Darreichungsform (intravenös oder subkutan) und die Dosis gemäß Verschreibung gegeben wird. DARZALEX-Injektionslösung soll nur als subkutane Injektion unter Anwendung der angegebenen Dosis angewendet werden. Die subkutane Darreichungsform von DARZALEX ist nicht zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt und gebrauchsfertig.

- DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung ist kompatibel mit Spritzenmaterial aus Polypropylen oder Polyethylen, mit subkutanen Infusionssets aus Polypropylen, Polyethylen oder Polyvinylchlorid (PVC) sowie mit Transfer- und Injektionsnadeln aus Edelstahl.
- DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung sein. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Die Durchstechflasche mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung aus der gekühlten Lagerung (2-8 °C) nehmen und auf Raumtemperatur (15-30 °C) bringen. Die ungeöffnete Durchstechflasche kann zum Schutz vor Licht maximal 24 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht im Originalkarton gelagert werden. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen. Nicht schütteln.
- Bereiten Sie die Dosierspritze unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen vor.
- Um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden, befestigen Sie die subkutane Injektionsnadel oder das subkutane Infusionsset erst unmittelbar vor der Injektion an der Spritze.

Aufbewahrung der vorbereiteten Spritze

- Wenn die DARZALEX enthaltende Spritze nicht sofort verwendet wird, können Sie die DARZALEX-Injektionslösung für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur und Raumlicht aufbewahren.

Anwendung

- Injizieren Sie 15 ml DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung über ca. 3-5 Minuten in das subkutane Gewebe des Abdomens etwa 7,5 cm rechts oder links neben dem Bauchnabel. Injizieren Sie DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung nicht an anderen Körperstellen, da hierzu keine Daten vorliegen.
- Die Injektionsstellen sollen bei aufeinanderfolgenden Injektionen gewechselt werden.
- DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung soll niemals in Bereiche gespritzt werden, in denen die Haut gerötet ist, blaue Flecken aufweist, empfindlich oder hart ist oder in Bereiche, in denen Narben vorhanden sind.
- Unterbrechen oder verlangsamen Sie die Applikationssgeschwindigkeit, wenn der Patient Schmerzen hat. Falls die Schmerzen nicht durch Verlangsamung der Injektion gelindert werden, kann eine zweite Injektionsstelle auf der gegenüberliegenden Seite des Abdomens gewählt werden, um den Rest der Dosis zu applizieren.
- Applizieren Sie während der Behandlung mit DARZALEX-Injektionslösung zur subkutanen Anwendung keine anderen Arzneimittel zur subkutanen Anwendung an der gleichen Stelle wie DARZALEX.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.