

▼ 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 IgG1κ-Antikörper gegen das CD38-Antigen, hergestellt in einer Säugetier-Zelllinie (Ovarzellen des chinesischen Hamsters [CHO]) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist farblos bis gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Dosis

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

Tabelle 1: Dosierungsschema für DARZALEX

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

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

Behandlung infusionsbedingter Reaktionen

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

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

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

- Grad 1–2 (leicht bis mäßig): Sobald der Zustand des Patienten stabil ist, soll die Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, fortgesetzt werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren IRR-Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen erfolgen (Tabelle 2).
- Grad 3 (schwer): Wenn die Intensität der IRR auf Grad 2 oder weniger abnimmt, kann die Fortführung der Infusion mit nicht mehr als der Hälfte der Geschwindigkeit, bei der die IRR auftrat, in Erwägung gezogen werden. Wenn es bei dem Patienten zu keinen weiteren Symptomen kommt, kann wieder eine Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit in angemessenen Schritten und Intervallen

erfolgen (Tabelle 2). Das oben beschriebene Vorgehen soll im Falle eines Wiederauftretens von Symptomen Grad 3 wiederholt werden. Wenn es bei dem Patienten bei der nachfolgenden Infusion zu einem infusionsbedingten Symptom Grad ≥ 3 kommt, muss DARZALEX dauerhaft abgesetzt werden.

- Grad 4 (lebensbedrohlich): die Behandlung mit DARZALEX ist dauerhaft abzusetzen.

Versäumte Dosis/Dosen

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

Empfohlene Begleitmedikationen

Medikation vor der Infusion

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

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

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

Medikation nach der Infusion

Zur Prävention verzögerter IRRs soll am ersten und am zweiten Tag nach jeder Infusion ein orales Kortikoid (20 mg Methylprednisolon oder eine äquivalente Dosis eines Kortikoids entsprechend den lokalen Standards) angewendet werden. Darüber hinaus soll bei Patienten mit obstruktiver Lungenerkrankung in der Anamnese nach der Infusion die Anwendung kurz- und langwirksamer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikoide in Betracht gezogen werden. Wenn bei diesen Patienten keine bedeutenden IRRs auftreten, können nach den ersten vier Infusionen die Inhalativa nach der Infusion nach Ermessen des Arztes abgesetzt werden.

Tabelle 2: Infusionsgeschwindigkeit bei Anwendung von DARZALEX

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

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

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

Prophylaxe einer Herpes-zoster-Virus-reaktivierung

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DARZALEX bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

Hypoxie (0,6 %) wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Bei lebensbedrohlichen IRRs ist die Behandlung mit DARZALEX dauerhaft abzusetzen.

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

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

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

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

Interferenz mit der Bestimmung der kompletten Remission

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

chens und der Krankheitsprogression bei einigen Patienten mit IgGkappa-Myelomprotein beeinflussen.

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine renale Ausscheidung und eine enzymatische Metabolisierung in der Leber von intaktem Daratumumab als monoklonaler IgG1kappa-Antikörper sind wahrscheinlich keine wesentlichen Eliminationswege. Daher ist nicht zu erwarten, dass Veränderungen von Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Elimination von Daratumumab beeinträchtigen. Wegen der hohen Affinität zu einem spezifischen Epitop auf CD38 ist nicht davon auszugehen, dass Daratumumab Arzneimittel-metabolisierende Enzyme verändert.

Interferenz mit indirektem Antiglobulin-Test (Coombs-Test)

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption
 Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Daratumumab und bis 3 Monate nach Beenden der Be-

handlung 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. Dennoch wurde bei Patienten, die Daratumumab erhielten, über Fatigue berichtet. Dies ist beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 auf Seite 4 fasst die Nebenwirkungen bei Patienten zusammen, die

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen waren unter anderem folgende Nebenwirkungen: eine verstopfte Nase, Husten, Schüttelfrost, allergische Rhinitis, Rachenreizung, Dyspnoe, Übelkeit (alle $\geq 5\%$), Bronchospasmus (2,6 %), Hypertonie (1,3 %) und Hypoxie (1,3 %).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion war 1,5 Stunden (Bereich: 0,02 bis 9,3 Stunden). Die mediane Infusionsdauer der ersten, zweiten und der nachfolgenden Infusionen war 7,0; 4,6 bzw. 3,4 Stunden.

Hämolyse

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6 10 37 70, Telefax: +49 61 03 77 12 34, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Natürliche Killer(NK)- und T-Zellzahl

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

Von den T-Zellen (CD3+, CD4+ und CD8+) ist ebenfalls bekannt, dass sie abhängig von Entwicklungsstadium und Aktivierungsgrad CD38 exprimieren. Während der Behandlung mit Daratumumab wurde eine signifikante Zunahme der absoluten Zahlen der CD4+- und CD8+-T-Zellen und des Prozentsatzes der Lymphozyten im peripheren Gesamtblut und im Knochenmark beobachtet. Darüber hinaus wurde mit der

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad 3–4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Pneumonie**	Sehr häufig	11	6*
	Infektion der oberen Atemwege		20	1*
	Nasopharyngitis		15	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig	27	17*
	Neutropenie		22	12
	Thrombozytopenie		20	14
	Lymphopenie	Häufig	6	6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitminderung	Sehr häufig	15	1*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig	12	1*
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Sehr häufig	10	4*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig	21	0
	Verstopfte Nase		17	0
	Dyspnoe		15	1*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Sehr häufig	27	0
	Diarrhö		16	1*
	Obstipation		15	0
	Erbrechen		13	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerz	Sehr häufig	23	2*
	Arthralgie		17	0
	Gliederschmerzen		15	1*
	Muskuloskelettale Schmerzen in der Brust		12	1*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Sehr häufig	39	2*
	Pyrexie		21	1*
	Schüttelfrost		10	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion ^a	Sehr häufig	48	3*

* Kein Grad 4

** Pneumonie schließt auch Streptokokken- und Lobärpneumonie ein

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

DNA-Sequenzierung des T-Zellrezeptors nachgewiesen, dass die T-Zell-Klonalität während der Behandlung mit Daratumumab erhöht war, was auf immunmodulatorische Effekte hinweist, die möglicherweise zum klinischen Ansprechen beitragen.

Immunogenität

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In der Studie MMY2002 erhielten 106 Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom 16 mg/kg KG DARZALEX

bis zur Krankheitsprogression. Das mediane Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre (Bereich: 31 bis 84 Jahre), 11 % der Patienten waren ≥ 75 Jahre, 49 % waren Männer und 79 % Kaukasier. Die Patienten hatten zuvor im Median 5 Therapielinien erhalten. 80 % der Patienten hatten vorher eine autologe Stammzelltransplantation erhalten. Vorangegangene Therapien beinhalteten Bortezomib (99 %), Lenalidomid (99 %), Pomalidomid (63 %) und Carfilzomib (50 %). Vor Studienbeginn waren 97 % der Patienten refraktär gegen die letzte Therapielinie, 95 % waren sowohl gegen einen Proteasom-Inhibitor (PI) als auch gegen einen Immunmodulator (IMiD) refraktär, 77 % waren gegen alkylierende Substanzen refraktär, 63 % gegen Pomalidomid und 48 % gegen Carfilzomib.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der vorher festgelegten Zwischenanalyse, die auf der Beurteilung durch eine unabhängige Prüfungskommission (Independent Review Committee, IRC) basieren, sind in Tabelle 4 auf Seite 5 dargestellt.

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

Bei einem Update des Überlebens mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von

14,7 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) 17,5 Monate (95 % CI: 13,7, nicht schätzbar).

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

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

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

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

¹ Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Kriterien der International Myeloma Working Group)
 CI = Konfidenzintervall (Confidence Interval); NE = Nicht bestimmbar (Not Estimable);
 MR = minimales Ansprechen (Minimal Response)

wurde nicht erreicht (95 % CI: 5,6 Monate, nicht schätzbar).

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

Kardiale Elektrophysiologie

Daratumumab geht als großes Protein nur mit geringer Wahrscheinlichkeit direkte Interaktionen mit Ionenkanälen ein. Der Einfluss von Daratumumab auf das QTc-Intervall wurde in einer offenen Studie (Studie GEN501) bei 83 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach Gabe von Daratumumab-Infusionen (4 bis 24 mg/kg) untersucht. Lineare gemischte PK-PD-Analysen zeigten keinen großen Anstieg des mittleren QTcF-Intervalls (d.h. größer als 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 multiplen Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Daratumumab nach intravenöser Gabe wurde bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom in Dosen von 0,1 mg/kg bis 24 mg/kg untersucht. Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell von Daratumumab entwickelt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Daratumumab zu beschreiben und den Einfluss von Kovariaten auf die Disposition von Da-

ratumumab bei Patienten mit multiplen Myelom zu untersuchen. Die populationspharmakokinetische Analyse schloss 223 Patienten ein, die DARZALEX in zwei klinischen Studien erhielten (150 Patienten erhielten 16 mg/kg).

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

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

Am Ende der wöchentlichen Gabe entsprechend dem empfohlenen Dosierungsschema und einer Dosis von 16 mg/kg betrug die mittlere (SD) Serum- C_{max} 915 Mikrogramm/ml (410,3 Mikrogramm/ml) und war

damit um etwa das 2,9-Fache höher als nach der ersten Infusion. Die mittlere (SD) Serumkonzentration vor der nächsten wöchentlichen Gabe (Talspiegel) betrug 573 Mikrogramm/ml (331,5 Mikrogramm/ml).

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

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

Besondere Patientengruppen

Alter und Geschlecht

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Daratumumab-Studien mit Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es ist unwahrscheinlich, dass Veränderungen der Leberfunktion einen Einfluss auf die Elimination von Daratumumab haben, da IgG1-Moleküle wie Daratumumab nicht über Stoffwechselwege in der Leber metabolisiert werden. Es wurde eine populationspharmakokinetische Analyse basierend auf vorbestehenden Daten zur Leberfunktion von 223 Patienten durchgeführt, um den Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Clearance von Daratumumab zu untersuchen. Zur

Definition einer Leberfunktionsstörung wurden die Kriterien einer hepatischen Dysfunktion des National Cancer Institute (NCI) verwendet. Zwischen den Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (TB 1,0 × bis 1,5 × ULN oder AST > ULN; n = 34) und den Patienten mit normaler Leberfunktion (TB und AST ≤ ULN; n = 189) wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Exposition von Daratumumab beobachtet. Bei Patienten mit mäßiger (TB > 1,5 × bis 3 × ULN und jeder AST-Wert) oder schwerer Leberfunktionsstörung (TB > 3 × ULN und jeder AST-Wert) wurde Daratumumab nicht untersucht.

Ethnische Zugehörigkeit

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenität und Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

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

Fertilität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
 18 Monate

Nach Verdünnung

Die Infusionslösung soll unmittelbar nach Zubereitung verwendet werden, es sei denn die Zubereitungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Falls die Infusionslösung nicht unmittelbar verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung darf maximal 24 Stunden lichtgeschützt bei Kühlschranktemperatur

(2°C–8°C) aufbewahrt werden, gefolgt von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C–25°C) und Raumlicht.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.
 20 ml Konzentrat mit 400 mg Daratumumab in einer Durchstechflasche aus Glas, Typ I, mit einem Elastomerverschluss und einer Aluminiumversiegelung mit einem Schnappdeckel. Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Infusionslösung ist unter aseptischen Bedingungen wie folgt zuzubereiten:

- Auf Basis des Körpergewichts des Patienten sind die Dosis (mg), das Gesamtvolumen (ml) der erforderlichen DARZALEX-Lösung und die Anzahl der benötigten DARZALEX-Durchstechflaschen zu berechnen.
- Es ist zu überprüfen, ob die DARZALEX-Lösung farblos bis gelb ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder andere Fremdpartikel vorhanden sind.
- Unter aseptischen Bedingungen ist dem Infusionsbeutel/-behältnis die Menge an 0,9%iger Natriumchloridlösung zu entnehmen, die dem erforderlichen Volumen der DARZALEX-Lösung entspricht.
- Die erforderliche Menge der DARZALEX-Lösung ist unter aseptischen Bedingungen zu entnehmen und auf das zutreffende Volumen zu verdünnen, indem sie in den/das vorbereitete/n Infusionsbeutel/-behältnis gegeben wird, der/das 0,9%ige Natriumchloridlösung enthält (siehe Abschnitt 4.2). Die Infusionsbeutel/-behältnisse müssen aus Polyvinylchlorid (PVC), Polypropylen (PP), Polyethylen (PE) oder Polyolefinblend (PP + PE) bestehen. Die nicht verwendete, in der Durchstechflasche verbleibende Restmenge ist zu verwerfen.
- Beutel/Behältnis vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Parenteral anzuwendende Arzneimittel vor der Applikation visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung untersuchen. In der verdünnten Lösung können sich sehr kleine, durchscheinende bis weiße proteinartige Partikel bilden, da Daratumu-

ma ein Protein ist. Nicht verwenden, wenn trübe Partikel, Verfärbungen oder Fremdpartikel sichtbar sind.

- Da DARZALEX kein Konservierungsmittel enthält, sollen verdünnte Lösungen innerhalb von 15 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15°C–25°C) und Raumlicht angewendet werden.
- Falls die verdünnte Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie vor der Anwendung bis zu 24 Stunden bei Kühlschranktemperatur (2°C–8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Die verdünnte Lösung ist durch intravenöse Infusion über ein Infusionsset mit einem Durchflussregler und einem sterilen, nicht pyrogenen In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) (Porengröße 0,22 oder 0,20 Mikrometer) mit geringer Proteinbindung anzuwenden. Es müssen Infusionssets aus Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), PVC, PP oder PE verwendet werden.
- DARZALEX nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln in demselben Schlauchsystem infundieren.
- Nicht verwendete Restmengen der Infusionslösung nicht zur Wiederverwendung aufbewahren. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt