



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-06352621-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-06352621-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada DARZALEX / DARATUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRACION PARA SOLUCION PARA INFUSION, DARATUMUMAB 100 mg/5 ml – 400 mg/20 ml; aprobada por Certificado N° 58.367.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DARZALEX / DARATUMUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRACION PARA SOLUCION PARA INFUSION, DARATUMUMAB 100 mg/5 ml – 400 mg/20 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-13800613-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-13800716-APN-DERM#ANMAT; Con las nuevas indicaciones que se agregan a las ya aprobadas, como se detallan a continuación: En combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron al menos un tratamiento previo.

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que son elegibles para el trasplante autólogo de células madres.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.367, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-06352621-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



DARZALEX®
DARATUMUMAB 100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml
Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

COMPOSICIÓN

Cada vial de uso único de 5 ml contiene: Daratumumab 100 mg
Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectable.

Cada vial de uso único de 20 ml contiene: Daratumumab 400 mg
Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectable.

DESCRIPCIÓN

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) contra el antígeno CD38, producido en una línea celular mamífera (ovario del hámster chino [CHO]) usando tecnología de ADN recombinante. El peso molecular de daratumumab es de aproximadamente 148 kDa.

DARZALEX® se suministra como una solución incolora a amarillo pálido, sin conservantes, para infusión intravenosa en viales de dosis única. El pH es de 5,5. DARZALEX® debe ser diluido en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP (ver "Posología y modo de administración").

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC24.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 1 de 46

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



INDICACIONES

DARZALEX® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron al menos un tratamiento previo.
- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con bortezomib, talidomida, y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- Como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas incluyendo un inhibidor de proteasoma (PI) y un agente inmunomodulador o pacientes que son doblemente refractarios a un PI y a un agente inmunomodulador.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

CD38 es una glicoproteína transmembrana (48 kDa) expresada en la superficie de las células hematopoyéticas, incluyendo mieloma múltiple y otros tipos de células y tejidos, que tiene múltiples funciones, como adhesión, señalización y modulación mediada por receptores de la actividad de la ciclasa y la hidrolasa. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (mAB) IgG1k humano que se une a CD38 e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan el CD38 al inducir la apoptosis directamente mediante el entrecruzamiento mediado por Fc, así como lisis de células tumorales inmunomediada mediante citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR-DARA-INT-PI-USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. NUI PING TANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
AFODERADA

Página 2 de 46
IF-2020-06378316-APP-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



reguladoras (CD38+T_{regs}) y células B reguladoras (CD38+B_{regs}) que disminuyen por daratumumab.

Farmacodinamia

Las células NK expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Con el tratamiento con DARZALEX® se observaron disminuciones en los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56^{dim}) en sangre entera periférica y médula ósea.

Electrofisiología cardíaca

DARZALEX®, al ser una proteína grande, tiene una baja probabilidad de interacciones directas de canales iónicos. No hay evidencia de datos preclínicos o clínicos que sugieran que DARZALEX® tiene el potencial de retrasar la repolarización ventricular.

Farmacocinética

En el rango de dosis de 1 a 24 mg/kg (0,06 a 1,5 veces la dosis recomendada aprobada) como monoterapia o de 1 a 16 mg/kg (0,06 a 1 veces la dosis recomendada aprobada) como tratamiento combinado, los aumentos en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) de daratumumab fueron más que proporcionales a la dosis.

Siguiendo la administración dosificación recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia o en terapia combinada, la concentración sérica máxima media (C_{max}) fue aproximadamente 2,7 a 3 veces mayor al final de la semana de dosificación en comparación con la primera dosis. La media ± desviación estándar (SD) de la concentración sérica mínima (C_{min}) al final de la dosificación semanal fue 573 ± 332 µg/ml cuando DARZALEX® se administró como monoterapia y de 502 ± 196 a 607 ± 231 µg/ml cuando DARZALEX® se administró como terapia combinada. La administración de la primera dosis dividida resultó en un perfil farmacocinético diferente el primer día en comparación con la administración de una sola dosis; sin embargo, después de la administración de la segunda dosis dividida el Día 2 de la Semana 1, la C_{max} y la C_{min} estimadas y observadas fueron similares.

Cuando DARZALEX® se administró como monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanzó aproximadamente a los 5 meses en el periodo de dosificación de cada 4 semanas (en la vigesimoprimera infusión). En estado estacionario, el cociente medio de acumulación de daratumumab ± SD para la C_{max} fue 1,6 ± 0,5.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 3 de 46

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

AFODERADA Página 62 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Distribución

El volumen de distribución de daratumumab fue $4,7 \pm 1,3$ l como monoterapia y de $4,4 \pm 1,5$ l como terapia combinada luego de la administración de la dosificación aprobada.

Eliminación

El clearance de daratumumab disminuyó con la dosis creciente y las dosis múltiples. El clearance lineal medio \pm SD se estimó ser $171,4 \pm 95,3$ ml/día y la semivida terminal estimada media \pm SD asociada con clearance lineal fue de 18 ± 9 días luego de la administración de la dosificación recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia. La semivida terminal fue similar cuando DARZALEX® se administró como tratamiento combinado.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de daratumumab como monoterapia o como tratamiento combinado en cuanto a sexo, edad (31 a 93 años), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total 1 a 1,5 veces por sobre el límite de lo normal (ULN) o aspartato aminotransferasa (AST) > ULN] y moderada (bilirrubina total 1,5 a 3 veces ULN y cualquier AST), o insuficiencia renal [clearance de creatinina (CLcr) 15 – 89 ml/min]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de daratumumab.

Peso corporal

El volumen central de distribución y el clearance de daratumumab aumentó con el aumento del peso corporal.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con daratumumab. No se han realizado estudios con animales para evaluar los potenciales efectos de daratumumab sobre la reproducción o el desarrollo, o para determinar los potenciales efectos sobre la fertilidad en machos o hembras.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona en pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSAO
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACIA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 4 de 46

Página 63 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



MAIA (NCT02252172), un estudio fase 3 abierto, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre. Se administró lenalidomida (25 mg oralmente una vez al día los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años o con un índice de masa corporal [IMC] <18,5) en bajas dosis por vía oral o intravenosa. Los días que se administró la infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró como medicación previa a la infusión. Los ajustes de la dosis de lenalidomida y dexametasona se aplicaron de acuerdo con la información de prescripción del elaborador. El tratamiento continuó en ambos grupos hasta que hubo progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 737 pacientes: 368 al grupo DRd y 369 al grupo Rd. Las características de la enfermedad y demográficas al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 73 años (rango: 45-90) años, con el 44% de los pacientes ≥ 75 años de edad. La mayoría eran de raza blanca (92%), hombres (52%), el 34% tenía una puntuación de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0, el 50% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG de 1 y el 17% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG ≥ 2 . El 27% de los pacientes tuvo enfermedad en Estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS, por sus siglas en inglés), el 43% tuvo enfermedad en Estadio II según el ISS y el 29% tuvo enfermedad en Estadio III según el ISS. La eficacia se evaluó mediante la sobrevida libre de progresión (SLP) con base en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

MAIA demostró una mejoría en la sobrevida libre de progresión (SLP, por sus siglas en inglés) en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo DRd y fue de 31,9 meses en el grupo Rd (cociente de riesgo [CR]=0,56; IC del 95%: 0,43, 0,73; $p < 0,0001$), representando una reducción del 44% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

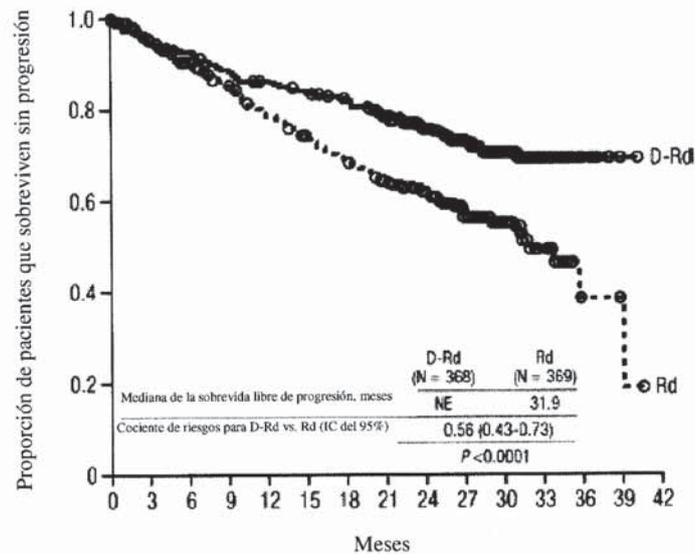
HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 9 de 10

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en MAIA



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Rd	369	332	307	280	254	236	219	200	149	94	50	18	3	2	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	271	203	146	86	35	11	1	0

Los resultados adicionales de eficacia de MAIA se presentan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultados adicionales de eficacia de MAIA^a

	DRd (N=368)	Rd (N=369)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor p ^b	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Respuesta completa (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC o mejor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor p ^b	<0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor p ^b	<0,0001	
Tasa de ERM negativa ^{a,c} n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Valor p ^d	<0,0001	

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
 Pagina 6 de 46

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Tasa de ERM negativa en pacientes con RC o mejor ^a	N=175	N=92
Cantidad de pacientes con RC o mejor		
Tasa de ERM negativa n(%)	89 (50,9%)	27 (29,3%)
IC del 95% (%)	(43,2%, 58,5%)	(20,3%, 39,8%)

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; ERM=enfermedad residual mínima; IC=intervalo de confianza

- ^a Basado en la población por intención de tratar.
- ^b Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Basado en el umbral de 10^{-5} empleando un ensayo de secuenciación de última generación (ClonoSEQ).
- ^d Valor p de la prueba exacta de Fisher

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 1,05 meses (rango: 0,2 a 12,1 meses) en el grupo DRd y de 1,05 meses (rango: 0,3 a 15,3 meses) en el grupo Rd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DRd y fue de 34,7 meses (IC del 95%: 30,8 no estimable) en el grupo Rd.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre

ALCYONE (NCT02195479), un estudio abierto de fase 3, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre. Se administró bortezomib por inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguido por administraciones de una vez por semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Se administró melfalán a 9 mg/m², y prednisona a 60 mg/m² por vía oral en los Días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (Ciclos 1-9). El tratamiento con DARZALEX® continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 para el brazo D-VMP y 356 para el brazo VMP. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 71 (rango: 40-93) años, con 30% de los pacientes ≥ 75 años. La mayoría eran de raza blanca (85%), mujeres (54%), el 25% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 0, el 50% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 1 y el 25% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 2. El diecinueve por ciento de los pacientes tuvo un Estadio I del ISS (Sistema de Estadificación Internacional, *International Staging System*), el 42% tuvo un Estadio II del ISS y el 38% tuvo un Estadio III del ISS. La eficacia se evaluó por SLP en base a los criterios del IMWG.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378516-APP-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

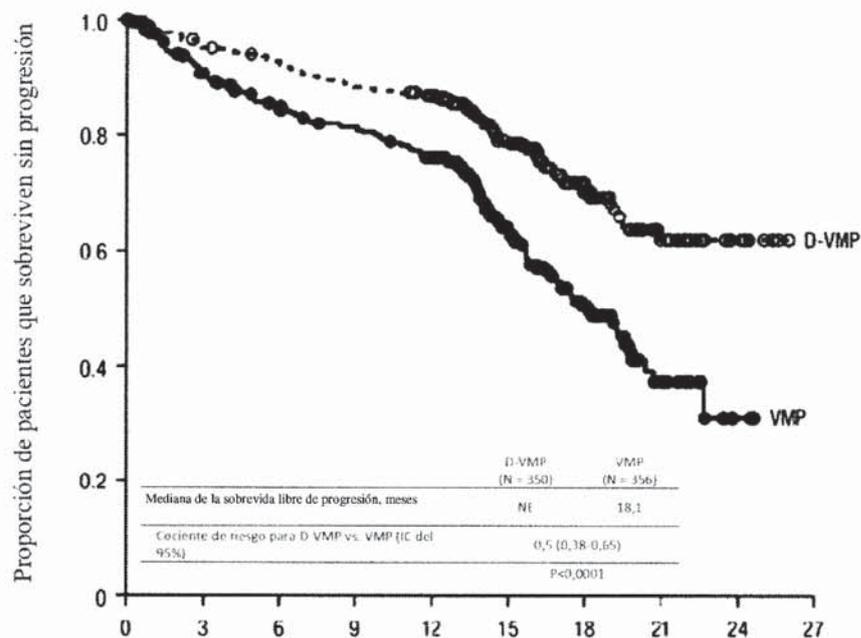
Página 7 de 15

Producto: DARZALEX®
 Nro de registro: 58.367



ALCYONE demostró una mejoría en la SLP del brazo D-VMP en comparación con el brazo VMP. La mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo D-VMP y fue de 18,1 meses (IC del 95%: 16,53, 19,91) en el brazo VMP (CR = 0,5; IC del 95%: 0,38, 0,65; $p < 0,0001$), representando una reducción del 50% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de SLP en ALCYONE



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

Los resultados adicionales de eficacia de ALCYONE se presentan en la Tabla 2.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 ANGUERADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
 Página 8 de 46

Tabla 2: Resultados adicionales de eficacia de ALCYONE

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	318 (90,9%)	263 (73,9%)
Valor p ^b	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	63 (18,0%)	25 (7,0%)
Respuesta completa (RC)	86 (24,6%)	62 (17,4%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	100 (28,6%)	90 (25,3%)
Respuesta parcial (RP)	69 (19,7%)	86 (24,2%)
Tasa de EMR negativa ^{a, c} n(%)	78 (22,3%)	22 (6,2%)
IC del 95% (%)	(18,0, 27,0)	(3,9, 9,2)
Valor de p ^d	<0,0001	
Tasa de EMR negativa en pacientes con RC o mejor ^c		
Número de pacientes con RC o mejor	N=149	N=87
Tasa de EMR negativa n(%)	74 (49,7%)	22 (25,3%)
IC del 95% (%)	(41,4, 58,0)	(16,6, 35,7)

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona;

VMP=bortezomib-melfalán-prednisona;

EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en el umbral de 10⁻⁵ usando un ensayo de secuenciación de última generación (ClonoSEQ).

^d Valor p de la prueba exacta de Fisher.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 0,79 mes (rango: 0,4 a 15,5 meses) en el grupo D-VMP y de 0,82 meses (rango: 0,7 a 12,6 meses) en el grupo VMP. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo D-VMP y fue de 21,3 meses (rango: 0,5+, 23,7+) en el grupo VMP.

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes elegibles para trasplante autólogo de células madre (ASCT)

CASSIOPEIA (NCT02541383), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con tratamiento activo de Fase 3, comparó el tratamiento de inducción y consolidación con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado elegibles para ASCT. La fase de consolidación del tratamiento comenzó un mínimo de 30 días después del ASCT, cuando el paciente se había recuperado lo suficiente y el injerto estaba completo. El ensayo se limitó a pacientes de 65 años de edad y menores.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTOR TÉCNICA
 APRESENTA

IF-2020-06378316-APP-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



El bortezomib se administró por inyección subcutánea (SC) o intravenosa (IV) a una dosis de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción de 28 días (4 semanas) (Ciclos 1 a 4) y dos ciclos de consolidación (Ciclos 5 y 6) después del ASCT posteriormente al Ciclo 4. La talidomida se administró oralmente en dosis de 100 mg diarios durante los seis ciclos de bortezomib. Dexametasona (oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los Ciclos 1 y 2, y en dosis de 40 mg en los Días 1-2 y de 20 mg en los días de dosificación posteriores (Días 8, 9, 15 y 16) de los Ciclos 3 y 4. Dexametasona en dosis de 20 mg se administró en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los Ciclos 5 y 6. En los días de la infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicación previa a la infusión. Los ajustes de dosis para el bortezomib, la talidomida y la dexametasona se aplicaron de acuerdo con la información de prescripción del fabricante.

Se aleatorizó a un total de 1085 pacientes: 543 al grupo de DVTd y 542 al grupo de VTd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 58 años (rango: 22 a 65 años). La mayoría eran hombres (59%), el 48% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG de 0, el 42% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG de 1 y el 10% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG de 2. El cuarenta por ciento tuvo enfermedad en Estadio ISS I, el 45% tuvo Estadio ISS II y el 15% tuvo Estadio ISS III.

La eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta completa estricta (RCe) al Día 100 después del trasplante, la tasa de respuesta completa (RC) al Día 100 después del trasplante y la sobrevida libre de progresión (SLP).

Tabla 3: Resultados de eficacia de CASSIOPEIA en el Día 100 después del trasplante

	DVTd (N=543)	VTd (N=542)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	503 (92,6%)	487 (89,9%)
Respuesta completa estricta (RCe)	157 (28,9%)	110 (20,3%)
Valor p ^b	0,0010	
Respuesta completa (RC)	54 (9,9%)	31 (5,7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	242 (44,6%)	282 (52,0%)
Respuesta parcial (RP)	50 (9,2%)	64 (11,8%)

D-VTd = daratumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd = bortezomib-talidomida-dexametasona

^a Basada en la población con intención de tratar

^b Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel

CASSIOPEIA demostró una mejoría en la SLP en el grupo DVTd en comparación con el Grupo VTd; con una mediana de seguimiento de 18,8 meses, la mediana de SLP no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos. El tratamiento con DVTd resultó en una reducción del riesgo de

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

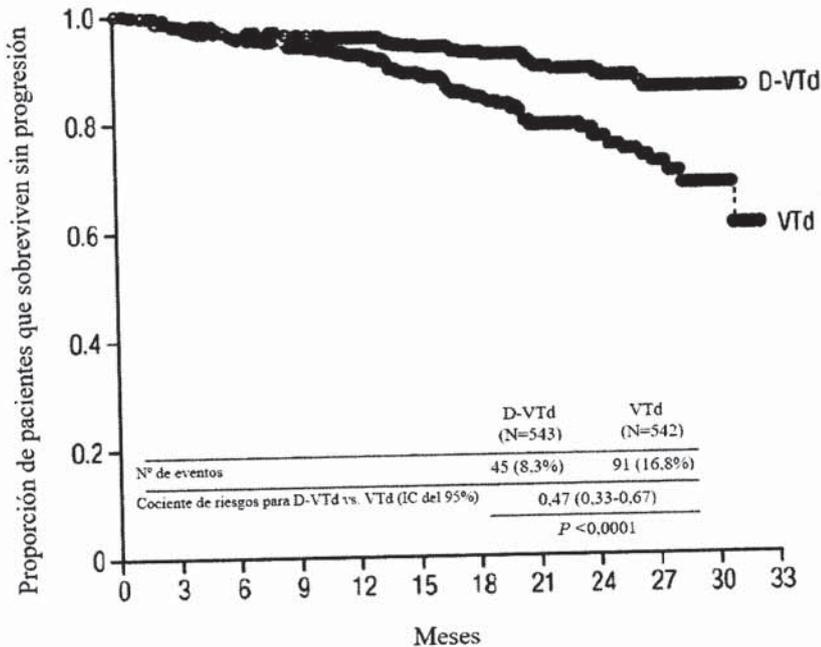
IF-2020-06378216-APP-16-GA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
 Nro de registro: 58.367



progresión o muerte del 53% en comparación con VTd solo ([CR]= 0,47; IC del 95%: 0,33; 0,67; p < 0,0001).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en CASSIOPEIA^a



Pacientes en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
VTd	542	519	497	475	413	319	233	163	104	50	14	0
D-VTd	543	520	501	492	442	346	261	185	122	61	14	0

^a sobre la base de un análisis provisional; se cruzó el límite de la SLP.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

POLLUX (NCT02076009), un ensayo abierto de fase 3, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a bajas dosis (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a bajas dosis (Rd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo. La lenalidomida (25 mg por vía oral una vez al día los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona por vía oral a bajas dosis o dexametasona intravenosa de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años o con un IMC <18,5). Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

IF-2020-06378516-APP-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



se administró como un medicamento previo a la infusión y la restante se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes con un dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®. Los ajustes de dosis para lenalidomida y dexametasona se realizaron de acuerdo a la información de prescripción del fabricante. El tratamiento continuó en ambos brazos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 569 pacientes: 286 para el brazo DRd y 283 para el brazo Rd. Las características de la enfermedad y demográficas al inicio fueron similares entre el brazo de DARZALEX® y el de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (rango 34 a 89 años), 11% tenían ≥ 75 años, 59% eran hombres; 69% caucásicos, 18% asiáticos y 3% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea de tratamiento anterior. El sesenta y tres por ciento (63%) de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. La mayoría de los pacientes (86%) recibieron un PI previo, el 55% de los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador previo, incluyendo el 18% de los pacientes que habían recibido lenalidomida previa; y el 44% de los pacientes habían recibido un PI y un agente inmunomodulador previo. Al inicio, el 27% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento. El dieciocho por ciento (18%) de los pacientes fueron refractarios a un PI únicamente y el 21% fueron refractarios a bortezomib. La eficacia fue evaluada por SLP en base a los criterios del IMWG.

POLLUX demostró una mejoría en la SLP del brazo DRd en comparación con el brazo Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo DRd y fue de 18,4 meses en el brazo Rd (CR=0,37; IC del 95%: 0,27, 0,52; $p < 0,0001$), representando una reducción del 63% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd.

Farm. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

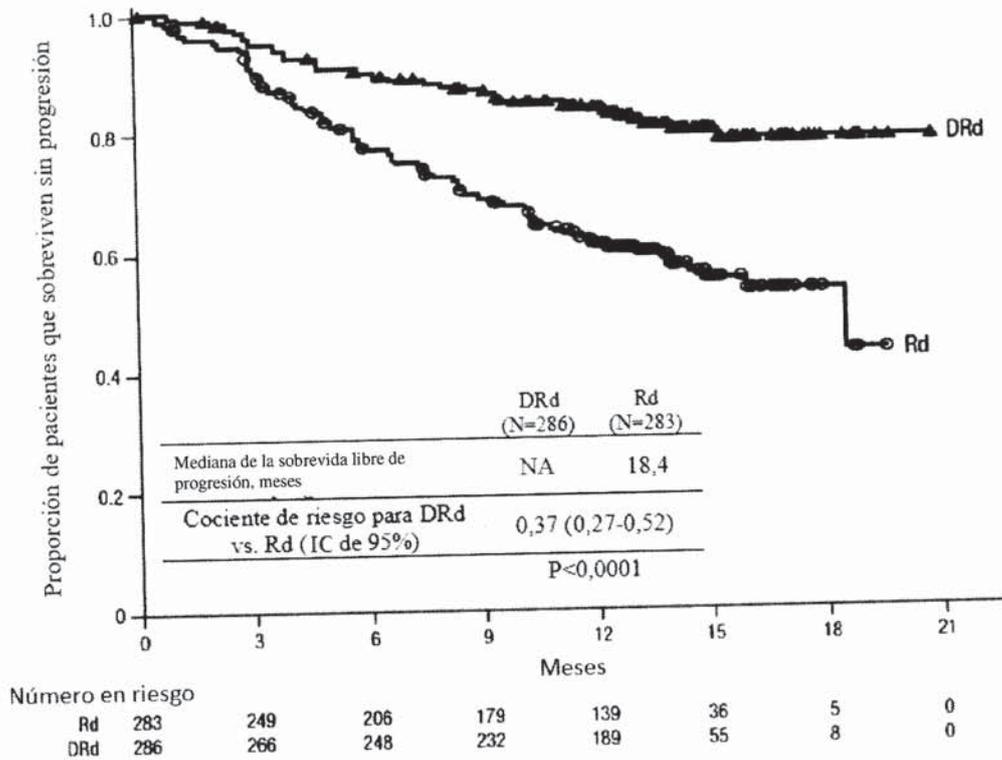
QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-0637810-APP-DGA#ANMAT

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de SLP en POLLUX



Los resultados adicionales de eficacia de POLLUX se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados adicionales de eficacia de POLLUX^a

	DRd (N=286)	Rd (N=283)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	261 (91,3%)	211 (74,6%)
Valor p ^b	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	51 (17,8%)	20 (7,1%)
Respuesta completa (RC)	70 (24,5%)	33 (11,7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	92 (32,2%)	69 (24,4%)
Respuesta parcial (RP)	48 (16,8%)	89 (31,4%)

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TO (2020-06378516-APN-DGA#ANMAT)
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 13 meses) en el grupo DRd y de 1,1 meses (rango: 0,9 a 10 meses) en el grupo Rd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DRd (rango: 1+ a 19,8+ meses) y fue de 17,4 meses (rango: 1,4 a 18,5+ meses) en el grupo Rd.

Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, se observaron 75 muertes: 30 en el grupo DRd y 45 en el grupo Rd.

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

CASTOR (NCT02136134), un ensayo abierto de fase 3, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) con el tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró por inyección subcutánea o infusión IV con una dosis de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de 21 días [3 semanas] por un total de 8 ciclos. La dexametasona se administró por vía oral con una dosis de 20 mg los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años, con un índice de masa corporal [IMC] <18,5, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a tratamiento con esteroides. Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión. Para los pacientes con una dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®. Bortezomib y dexametasona se administraron durante 8 ciclos de tres semanas en ambos brazos de tratamiento mientras que DARZALEX® se administró hasta progresión de la enfermedad. Sin embargo, se continuó administrando dexametasona 20 mg como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX® en el brazo DVd. Los ajustes de dosis para bortezomib y dexametasona se realizaron de acuerdo a la información de prescripción del fabricante.

Se aleatorizó un total de 498 pacientes: 251 para el brazo DVd y 247 para el brazo Vd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares entre el brazo de DARZALEX® y el de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango 30 a 88 años), 12% tenían ≥75 años, 57% eran hombres; 87% caucásicos, 5% asiáticos y 4% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas previas de tratamiento y el 61% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés). El 69% de los pacientes habían recibido un PI previo (66% recibieron bortezomib) y el 76% de los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador (42% recibieron lenalidomida). Al inicio, el 32% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento y las proporciones de pacientes refractarios a cualquier tratamiento específico

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

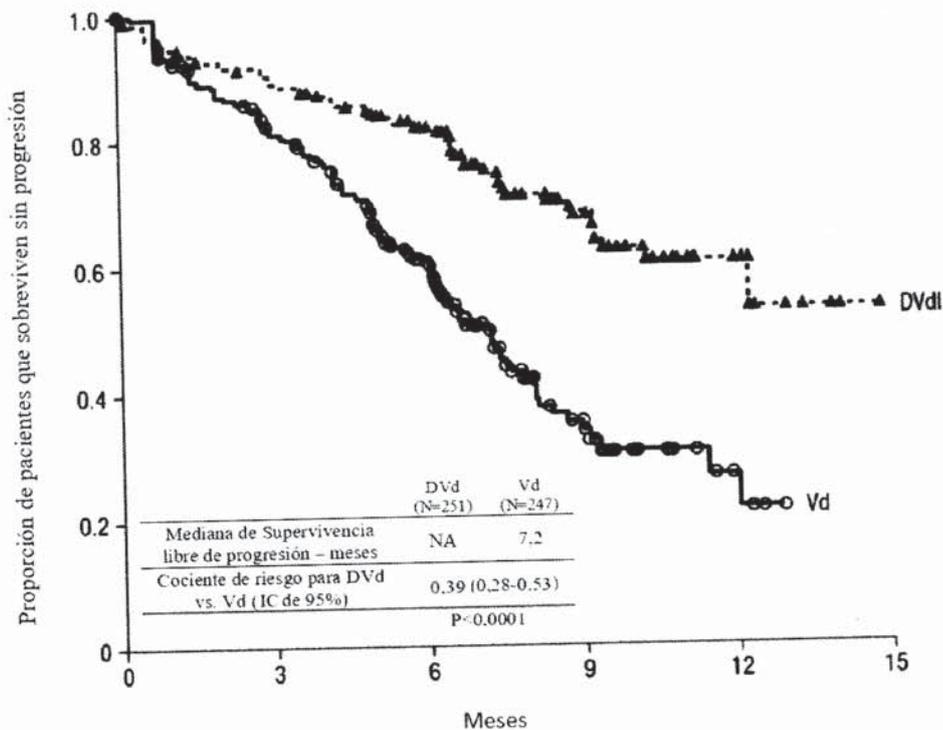
Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 14 de 46
IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

previo se encontraron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. El 33% de los pacientes fueron refractarios a un agente inmunomodulador únicamente, con el 24% de los pacientes del brazo DVd y el 33% de los pacientes del brazo Vd, respectivamente, refractarios a lenalidomida. La eficacia se evaluó por SLP en base a los criterios del IMWG.

CASTOR demostró una mejoría en la SLP del brazo DVd en comparación con el brazo Vd. La mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo DVd y fue de 7,2 meses en el brazo Vd (CR [IC del 95%]: 0,39 [0,28, 0,53]; valor $p < 0,0001$), representando una reducción del 61% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd versus Vd.

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP en CASTOR



Número en riesgo		0	3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0	0
DVd	251	215	146	56	11	0	0

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUELPIPING 2020-06378516-APP-DGA#ANMAT
 CO DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Los resultados adicionales de eficacia de CASTOR se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados adicionales de eficacia de CASTOR^a

	DVd (N=251)	Vd (N=247)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	199 (79,3%)	148 (59,9%)
Valor p ^b	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (4,4%)	5 (2,0%)
Respuesta completa (RC)	35 (13,9%)	16 (6,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	96 (38,2%)	47 (19,0%)
Respuesta parcial (RP)	57 (22,7%)	80 (32,4%)

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd = bortezomib-dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 0,8 meses (rango: 0,7 a 4 meses) en el grupo DVd y de 1,5 meses (rango: 0,7 a 5 meses) en el grupo Vd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DVd (rango: 1,4+ a 14,1+ meses) y fue de 7,9 meses (rango: 1,4+ a 12+ meses) en el grupo Vd.

Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, se observaron 65 muertes: 29 en el grupo DVd y 36 en el grupo Vd.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

EQUULEUS (NCT01998971), un ensayo abierto en el cual 103 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido un PI y un agente inmunomodulador previo, recibieron 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con pomalidomida y dexametasona a bajas dosis hasta progresión de la enfermedad. La pomalidomida (4 mg una vez por día por vía oral los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona oral a bajas dosis o por vía intravenosa 40 mg/semana (dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años o con un IMC <18,5). Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión y la restante se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes con un dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®.

La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 35 a 86 años), 8% de los pacientes tenían ≥75 años. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. El 74% de los pacientes habían recibido ASCT previo. El 98% de los pacientes recibieron tratamiento previo con bortezomib y el 33% de los pacientes recibieron carfilzomib previo. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida, con el 98% de los pacientes tratados previamente con la combinación de bortezomib y lenalidomida. El ochenta y

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
COORDINADORA TECNICA
APROBADA
DF-2020-06378316-APP-194-15
BGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



nueve por ciento (89%) de los pacientes fueron refractarios a la lenalidomida y el 71% pacientes fueron refractarios a bortezomib, el 64% de los pacientes fueron refractarios a bortezomib y lenalidomida.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente usando los criterios del IMWG (ver Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de eficacia de EQUULEUS

	N = 103
Tasa de respuesta global (TRG)	61 (59,2%)
IC del 95% (%)	(49,1, 68,8)
Respuesta completa estricta (RCe)	8 (7,8%)
Respuesta completa (RC)	6 (5,8%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	29 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17,5%)

TRG = RCe+RC+MBRP+RP
IC = Intervalo de confianza

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 2,8 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 13,6 meses (rango: 0,9+ a 14,6+ meses).

Monoterapia

SIRIUS (NCT01985126), fue un ensayo abierto que evaluó la monoterapia con DARZALEX® en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario y que habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento incluyendo un PI y un agente inmunomodulador o que fueron doblemente refractarios a un PI y a un agente inmunomodulador. En 106 pacientes, DARZALEX® 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes fue de 63,5 años (rango: 31 a 84 años), 49% de los pacientes eran hombres y 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas previas de tratamiento. El 80% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). Al inicio, el 97% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% fueron refractarios tanto a un PI como a un agente inmunomodulador y el 77% fueron refractarios a agentes alquilantes.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente usando los criterios del IMWG (ver Tabla 7).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIELPING TSANG IF-2020-063788-APP-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Tabla 7: Resultados de eficacia de SIRIUS

	N = 106
Tasa de respuesta global (TRG)	31 (29,2%)
IC del 95% (%)	(20,8, 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe)	3 (2,8%)
Respuesta completa (RC)	0
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	10 (9,4%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17,0%)

TRG = RCe+RC+MBRP+RP
IC = Intervalo de confianza

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 5,6 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 7,4 meses (rango: 1,2 a 13,1+ meses).

GEN501 (NCT00574288) fue un ensayo abierto con dosis escalonadas que evaluó la monoterapia con DARZALEX® en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario y que habían recibido al menos 2 tratamientos citorreductores diferentes. En 42 pacientes, DARZALEX® 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 44 a 76 años), 64% de los pacientes eran hombres y 76% eran caucásicos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. El 74% de los pacientes habían recibido un ASCT previo. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). Al inicio, el 76% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% fueron refractarios tanto a un PI como a un agente inmunomodulador y el 60% fueron refractarios a agentes alquilantes.

La tasa de respuesta global fue de 36% (IC del 95%: 21,6, 52,0%) con 1 RC y 3 MBRP. La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,5 a 3,2 meses). La mediana de duración de la respuesta no fue estimable (rango: 2,2 a 13,1+ meses).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y pauta posológica

- Administrar medicaciones previas y posteriores a la infusión (ver “Posología y modo de administración – medicamentos concomitantes recomendados”)

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 77 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- Administrar únicamente como infusión intravenosa después de la dilución en cloruro de sodio 0,9%, USP (ver “Posología y modo de administración - Preparación para la administración” y “Administración”).
- DARZALEX® debe ser administrado por un profesional sanitario, con acceso inmediato a equipo de emergencias y soporte médico apropiado para tratar reacciones a la infusión, si se producen (ver “Advertencias y precauciones”).

La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 8 corresponde a la terapia combinada (regímenes de ciclos de 4 semanas) y a la monoterapia como se indica a continuación:

- tratamiento combinado con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre (ASCT) y en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario
- terapia combinada con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario
- monoterapia para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso corporal real, administrada como infusión intravenosa conforme a la siguiente pauta posológica:

Tabla 8: Pauta posológica para DARZALEX® en combinación con lenalidomida o pomalidomida (regímenes de pauta posológica de ciclos de 4 semanas) y dexametasona en bajas dosis y para monoterapia

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad ^b	cada cuatro semanas

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 9

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25

Para conocer las indicaciones de administración de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver la sección “Estudios clínicos” y los prospectos de los elaboradores correspondientes.

La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 9 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (régimen de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el ASCT.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es



IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 19 de 48

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



La dosis recomendada de DARZALEX® es 16 mg/kg de peso corporal actual, administrada como una infusión intravenosa de acuerdo a la siguiente pauta posológica:

Tabla 9: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP], Régimen de dosificación de ciclos de 6 semanas)

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semanas 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55

Para las instrucciones de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver “Estudios Clínicos”.

La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 10 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimen de ciclos de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son elegibles para ASCT.

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa de acuerdo a la siguiente pauta posológica:

Tabla 10: Pauta posológica de DARZALEX® en tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]: Régimen de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Pauta
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanalmente (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (total de 4 dosis)
Frenar para quimioterapia a altas dosis y ASCT		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (total de 4 dosis)

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 9

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 1 tras el reinicio del tratamiento luego de ASCT

Para las instrucciones de administración de medicamentos combinados con DARZALEX®, ver sección “Estudios clínicos” así como la información de prescripción del fabricante.

La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 11 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona (régimen de ciclos de 3 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 20 de 46

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 79 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa de acuerdo a la siguiente pauta posológica:

Tabla 11: Pauta posológica de DARZALEX® con bortezomib y dexametasona (Régimen de dosificación de ciclos de 3 semanas)

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 9	semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad ^b	cada cuatro semanas

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la Semana 10

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25

Para las instrucciones de administración de medicamentos combinados con DARZALEX®, ver sección “Estudios clínicos” así como la información de prescripción del fabricante.

Dosis omitidas de DARZALEX®

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX®, administrar la dosis lo antes posible y ajustar la pauta posológica acordemente, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Velocidades de administración y manejo de las reacciones a la infusión

Administrar la infusión de DARZALEX® por vía intravenosa con la velocidad descrita a continuación en la Tabla 12. Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en el caso de ausencia de reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primer dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 puede ser dividida en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y día 2, ver tabla 11 a continuación.

Tabla 12: Velocidades de infusión para la administración de DARZALEX®

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incrementos de la velocidad ^a	Velocidad máxima
Primera infusión	1.000 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
Segunda infusión ^b	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
Infusiones subsiguientes ^c	500 ml	100 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 21 de 46
IF-2020-06378516-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- a Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en ausencia de reacciones a la infusión.
- b Usar un volumen de dilución de 500 ml solamente si no se han producido reacciones a la infusión durante las 3 primeras horas de la primera infusión. De lo contrario, continuar con un volumen de dilución de 1.000 ml y con las instrucciones para la primera infusión.
- c Usar una velocidad inicial modificada para las infusiones subsiguientes (es decir, a partir de la tercera infusión) únicamente si no se han producido reacciones a la infusión durante una velocidad de infusión final ≥ 100 ml/h en las dos primeras infusiones. De lo contrario, continuar con las indicaciones para la segunda infusión.

Para reacciones a la infusión de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX® y tratar los síntomas. El tratamiento de las reacciones a la infusión puede requerir una reducción de la velocidad de infusión o discontinuación del tratamiento con DARZALEX® según se explica más abajo (ver “Advertencias y precauciones”).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas de reacciones, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos clínicamente adecuados hasta una velocidad máxima de 200 ml/h (Tabla 12).
- Grado 3 (grave): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se puede considerar la posibilidad de reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 12). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX® en caso de aparición de una tercera reacción relacionada con la infusión de Grado 3 o superior.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX®.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicación previa a la infusión

Para reducir el riesgo de reacciones a la infusión, administrar medicamentos previos a la infusión a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX®:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
Monoterapia:

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODIADA

IF-2020-06378216-APP-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).

Tratamiento en combinación:

Dexametasona 20 mg (o equivalente), administrada antes de cada infusión de DARZALEX®. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de tratamiento con dexametasona servirá como medicación previa los días en los que se administre la infusión de DARZALEX® (ver sección "Estudios clínicos").

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX®, y se puede considerar su administración por vía oral para las infusiones subsiguientes. No se deben administrar corticosteroides específicos del régimen de base (por ejemplo, prednisona) los días de la infusión de DARZALEX® cuando los pacientes reciben dexametasona (o equivalente) como una medicación previa.

- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1.000 mg por vía oral)
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa, 25 mg a 50 mg o equivalente).

Medicación posterior a la infusión

Administrar medicamentos posteriores a la infusión a todos los pacientes para reducir el riesgo de reacciones tardías relacionadas con la infusión, tal como se indica a continuación:

Monoterapia:

Administrar corticosteroides orales (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalentes de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada de acuerdo a estándares locales) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las infusiones de DARZALEX® (empezando el día posterior a la infusión).

Tratamiento combinado:

Considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (menor o igual a 20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de DARZALEX®.

No obstante, es posible que no se necesiten medicaciones posteriores a la infusión si se administra un corticosteroide específico del régimen de base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día posterior a la infusión de DARZALEX® (ver "Estudios Clínicos").

Adicionalmente, para cualquier paciente con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión tales como

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFODERADA

IF-2020-06378216-2PN-D GA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no presenta ninguna reacción grave a la infusión, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión adicionales.

Profilaxis por reactivación de Herpes Zóster

Iniciar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación de Herpes Zóster dentro de 1 semana de haber empezado con DARZALEX® y continuar durante 3 meses después del tratamiento (ver "Reacciones adversas").

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver "Advertencias y precauciones"). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX®, ver la información de prescripción del fabricante.

Preparación para la administración

DARZALEX® es para un único uso.

Preparar la solución para la infusión utilizando la siguiente técnica aséptica:

- Calcular la dosis (mg), volumen total (ml) de solución de DARZALEX® requerida y la cantidad de viales de DARZALEX® necesarios en función del peso del paciente.
- Verificar que la solución de DARZALEX® sea incolora a amarillo pálido. No usar si presenta partículas opacas, decoloración o partículas extrañas de otro tipo.
- Extraer un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%, USP de la bolsa/envase de la infusión que sea igual al volumen requerido de solución de DARZALEX®.
- Retirar la cantidad necesaria de solución DARZALEX® y diluir hasta el volumen apropiado añadiendo a la bolsa/envase que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP según se especifica en la Tabla 12 (Ver "Posología y Modo de Administración – Dosis recomendada y pauta posológica"). Las bolsas/envases de infusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o combinación de poliolefinas (PP+PE). Diluir bajo condiciones asépticas apropiadas. Descartar la parte sobrante sin usar que quede en el vial.
- Invertir cuidadosamente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI BING TSANG
CO-DIRECTOR GENERAL
APODEADA

IF-2020-06378316-2024-45 GA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución diluida puede generar partículas proteínicas muy pequeñas, translúcidas a blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.
- Debido a que DARZALEX® no contiene conservantes, administrar inmediatamente la solución diluida a temperatura ambiente de 15°C–25°C y en luz ambiente. La solución diluida se puede conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 15 horas (incluyendo el momento de la infusión).
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración de 2°C y 8°C y protegida de la luz. No congelar.

Administración

- Si se conserva en la heladera, permitir que la solución llegue a temperatura ambiente. Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando un set de infusión con regulador de flujo y con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas, de polietileno (PE) (tamaño de los poros 0,22 o 0,2 micrómetros). Los sets de administración deben estar hechos de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- No conservar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar para su re-uso. Cualquier producto no utilizado o de debe descartarse de acuerdo a los requerimientos locales.
- No administrar la infusión de DARZALEX® concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

DARZALEX® está contraindicado en pacientes con historial de hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacciones anafilácticas) a daratumumab o a cualquiera de los componentes de la formulación (Ver “Advertencias y Precauciones” y “Reacciones Adversas - Experiencia posterior a la comercialización”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APROBADA

IF-2020-06378916-APP-DCGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones a la infusión

DARZALEX® puede causar reacciones a la infusión graves y/o serias, incluyendo reacciones anafilácticas. En ensayos clínicos, aproximadamente la mitad de todos los pacientes experimentaron una reacción a la infusión. La mayoría de las reacciones a la infusión ocurrieron durante la primera infusión y fueron de Grado 1-2 (Ver “Reacciones Adversas- Reacciones adversas en ensayos clínicos”).

Las reacciones a la infusión también pueden ocurrir en las infusiones subsiguientes. Casi todas las reacciones ocurrieron durante la infusión o dentro de las 4 horas de completar DARZALEX®. Antes de la introducción de la medicación posterior a la infusión en ensayos clínicos, las reacciones a la infusión ocurrieron hasta 48 horas después de la infusión.

Han ocurrido reacciones graves, incluyendo broncoespasmos, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo y pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de la garganta, así también como escalofríos, vómitos y náuseas. Los síntomas menos frecuentes fueron sibilancias, rinitis alérgica, pirexia, malestar torácico, prurito e hipotensión (ver “Reacciones adversas”).

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Monitorear frecuentemente a los pacientes durante toda la infusión. Interrumpir la infusión de DARZALEX® ante reacciones de cualquier gravedad e iniciar tratamiento médico según la necesidad. Discontinuar permanentemente la terapia con DARZALEX® si ocurre una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal (Grado 4) e instituya la atención de emergencia apropiada. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3, reducir la velocidad de infusión al reanudar la infusión (ver “Posología y modo de administración”).

Para reducir el riesgo de reacciones tardías a la infusión, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes luego de las infusiones de DARZALEX® (ver “Posología y modo de administración”). Los pacientes con antecedentes de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas pueden requerir otras medicaciones posteriores a la infusión para controlar las complicaciones respiratorias. Considerar prescribir broncodilatadores de corta y larga duración y corticosteroides para inhalación en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CS DIRECTORA TECNICA
ANDEBIDA

Página 26 de 46
IF-2020-06378916-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Interferencia con pruebas serológicas

Daratumumab se adhiere al CD38 en glóbulos rojos y da resultado positivo en la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (prueba de Coombs Indirecta). Las pruebas de Antiglobulinas Indirectas positivas mediadas por daratumumab pueden persistir por hasta 6 meses luego de la última infusión de daratumumab. Daratumumab unido a los glóbulos rojos enmascara la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del tipo de grupo sanguíneo ABO y Rh del paciente no se ve afectada (Ver “Interacciones medicamentosas”).

Notificar a centros de transfusión de sangre de esta interferencia con pruebas serológicas e informar a los bancos de sangre que el paciente ha recibido DARZALEX®. Clasificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX®.

Neutropenia

DARZALEX® puede aumentar la neutropenia inducidas por el tratamiento de base (ver “Reacciones adversas”).

Monitorear periódicamente los recuentos de glóbulos rojos durante el tratamiento de acuerdo a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Monitorear a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX® para permitir la recuperación de los recuentos de neutrófilos. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Considere como tratamiento de apoyo transfusiones o factores de crecimiento.

Trombocitopenia

DARZALEX® puede aumentar la trombocitopenia inducida por el tratamiento de base (ver “Reacciones adversas”).

Monitorear periódicamente los recuentos de glóbulos rojos durante el tratamiento de acuerdo a la información de prescripción del fabricante para tratamientos de base. Puede ser necesario retrasar la administración de la dosis para permitir la recuperación de las plaquetas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Considerar tratamiento de apoyo con transfusiones.

Interferencia con la determinación de Respuesta Completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede ser detectado, tanto en electroforesis (EF) como en inmunofijación (IF) de proteínas séricas, usados para el monitoreo clínico de la proteína monoclonal endógena (ver “Interacciones medicamentosas”). Esta interferencia puede impactar en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIELPING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APOBETADA

IF-2020-06378616-2704-45 BGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio

Interferencia con pruebas de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo detección de anticuerpos y pruebas cruzadas. Los métodos de mitigación de interferencia de daratumumab incluyen tratar glóbulos rojos reactivos con ditiotritol (DTT) para interrumpir la adhesión a daratumumab o genotipificar. Dado que sistema de grupo sanguíneo Kell es también susceptible al tratamiento con DTT, las unidades K-negativas deben proveerse luego de descartar o identificar aloanticuerpos usando glóbulos rojos tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, pueden administrarse glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin pruebas cruzadas, según las prácticas de bancos de sangre locales.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede detectarse en ensayos de electroforesis de proteínas en suero (SPE) y ensayos de inmunofijación (IFE) usados para monitoreo de inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Pueden ocurrir falsos positivos en los resultados de los ensayos SPE e IFE en pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa impactando sobre la evaluación inicial de las respuestas completas con los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group, IMWG*). En pacientes con muy buena respuesta parcial persistente, donde se sospecha interferencia con daratumumab, considerar usar un ensayo IFE específico para daratumumab para distinguir daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente, para facilitar la determinación de una respuesta completa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos obtenidos en humanos para informar riesgos con el uso de DARZALEX® durante el embarazo. No se han realizado estudios en animales. Sin embargo, hay consideraciones clínicas (ver "Consideraciones Clínicas"). Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos presentaron un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA MÉDICA
APROBADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 28 de 48

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Consideraciones Clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) son transferidos a través de la placenta. Basado en su mecanismo de acción, DARZALEX® puede causar depleción mieloide fetal o disminución linfocitaria celular y reducción de densidad ósea. Posponer la administración de vacunas vivas a neonatos e infantes expuestos a DARZALEX® en el útero hasta completar una evaluación hematológica.

Datos

Datos en animales

Los ratones que fueron modificados genéticamente para eliminar toda expresión de CD38 (ratones knockout CD38) tenían una reducción de la densidad ósea al nacer, de la cual se recuperaron a los 5 meses de edad. En monos cynomolgus expuestos durante el embarazo a otros anticuerpos monoclonales que afectan las poblaciones de leucocitos, los monos infantes tuvieron una reducción reversible en los leucocitos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información en cuanto a la presencia de daratumumab en la leche humana, los efectos sobre los infantes amamantados ni en la producción de leche. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche humana. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos presentes en la leche materna no entran en la circulación de los neonatos e infantes en cantidades significativas.

Los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de DARZALEX® de la madre y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño amamantado derivado de DARZALEX® o de la afección subyacente de la madre.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Para evitar la exposición del feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos de anticoncepción efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de terminar el tratamiento con DARZALEX®.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX® en pacientes pediátricos.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIELPING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
ATENCIONADA

IF-2020-06378916-APP-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Uso en pacientes de edad avanzada

De los 2066 pacientes que recibieron DARZALEX® con la dosis recomendada, el 37% tenía de 65 a 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y aquellos más jóvenes (ver “Estudios clínicos”).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas serias también se describen en otras partes del prospecto:

- Reacciones a la infusión (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Neutropenia (Ver “Advertencias y precauciones”)
- Trombocitopenia (Ver “Advertencias y precauciones”)

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en una gran variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser comparados directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento o pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con regímenes de base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX® como monoterapia.

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado no elegible para el trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 25,3 meses (rango: 0,1 a 40,44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21,3 meses (rango: 0,03 a 40,64 meses) para el grupo lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con tratamiento activo de Fase 3, MAIA. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náuseas, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas serias con una incidencia mayor del 2%

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
CO-DIRECTOR MÉDICA
APPL. TMSA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 40 de 40

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd fueron neumonía (DRd 15% vs Rd 8%), bronquitis (DRd 4% vs Rd 2%) y deshidratación (DRd 2% vs Rd <1%).

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia de al menos 5% mayor en el grupo DRd en MAIA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Constipación	41	1	<1	36	<1	0
Náuseas	32	1	0	23	1	0
Vómitos	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección de las vías urinarias	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIELING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

IF-2020-06378916-APP-16-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Siglas: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión; ver sección sobre Reacciones a la infusión debajo

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, inflamación periférica

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis bucofaringea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por Pneumocystis jirovecii, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar

^f Disnea, disnea inducida por esfuerzo

^g Tos, tos productiva

^h Aumento de la presión arterial, hipertensión

La Tabla 14 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 14: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en MAIA

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Siglas: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 15 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 14,7 meses (rango: 0 a 25,8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (rango: 0,1 a 14,9 meses) para el grupo VMP en un estudio fase 3 controlado con tratamiento activo, ALCYONE. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20% con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo D-VMP) fueron reacciones a la infusión, infección de las vías respiratorias superiores y edema periférico. Las reacciones adversas serias

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TOANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APROBADA

IF-2020-06378316-APNDGA#ANMAT
Página 52 de 48

con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo D-VMP en comparación con el brazo VMP fueron neumonía (D-VMP 11% vs VMP 4%), infección de las vías respiratorias superiores (D-VMP 5% vs VMP 1%) y edema pulmonar (D-VMP 2% vs VMP 0%).

Tabla 15: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo D-VMP de ALCYONE

Clasificación por sistema y órgano	D-VMP (N = 346)			VMP (N = 354)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacción adversa						
Reacciones a la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración						
Edema periférico ^b	21	1	<1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^c	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^d	16	12	<1	6	5	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	16	<1	0	8	<1	0
Disnea ^f	13	2	1	5	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^g	10	4	<1	3	2	0

Referencia: D = daratumumab, VMP = bortezomib-melfalán-prednisona.

- ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión, ver sección de Reacciones a la infusión debajo.
- ^b edema periférico, edema generalizado, inflamación periférica.
- ^c infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, traqueobronquitis, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores.
- ^d neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral y sepsis pulmonar.
- ^e tos, tos productiva.
- ^f disnea, disnea inducida por esfuerzo
- ^g hipertensión, aumento de la presión arterial

La Tabla 16 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 16: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en ALCYONE

	D-VMP (N = 346) %			VMP (N = 354) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFORTRADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Referencia: D = daratumumab, VMP = bortezomib-melfalán-prednisona.

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado elegible para el trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 17 reflejan la exposición a DARZALEX® hasta 100 días después del trasplante en el estudio de fase 3 controlado con tratamiento activo CASSIOPEIA (Ver “Estudios clínicos”). La mediana de duración del tratamiento de inducción/ASCT/consolidación fue de 8,9 meses (rango: 7,0 a 12,0 meses) para el grupo de DVTd y de 8,7 meses (rango: 6,4 a 11,5 meses) para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (>20% con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd) fueron reacciones a la infusión, náuseas, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores y bronquitis. Las reacciones adversas serias con una incidencia un 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (DVTd 2% vs VTd <1%) y neumonía (DVTd 6% vs VTd 4%).

Tabla 17: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y con una frecuencia mayor de al menos 5% en el grupo de DVTd en CASSIOPEIA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	35	3	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	30	4	0	24	2	<1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración						
Pirexia	26	2	<1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Siglas: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida -dexametasona.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

IF-2020-06378316-APN/DGA#ANMAT

Página 34 de 48

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- ^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión; ver sección "Reacciones a la infusión"
- ^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores
- ^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis
- ^d Tos, tos productiva

Nota: la toxicidad relacionada con las pruebas de laboratorio de hematología fueron excluidas y se informan por separado en la tabla siguiente

Tabla 18: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASSIOPEIA

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Siglas: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

Mieloma múltiple Recidivante/Refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 19 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una duración mediana del tratamiento de 13,1 meses (rango: 0 a 20,7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una duración mediana del tratamiento de 12,3 meses (rango: 0,2 a 20,1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con tratamiento activo de Fase 3, POLLUX. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, náuseas, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. La incidencia global de reacciones adversas serias fue del 49% para el grupo DRd en comparación con el 42% para el grupo Rd. Las reacciones adversas serias con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo DRd en comparación con el brazo Rd fueron neumonía (DRd 12% vs Rd 10%), infección de las vías respiratorias superiores (DRd 7% vs Rd 4%), gripe y pirexia (DRd 3% vs Rd 1% para cada una).

Las reacciones adversas provocaron la suspensión del 7% (n = 19) de los pacientes del brazo DRd versus el 8% (n = 22) del brazo Rd.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIE PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APODERADA

IF-2020-06378316-APP-DGA#ANMAT

Tabla 19: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo DRd de POLLUX

Reacción adversa	DRd (N = 283) %			Rd (N = 281) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náuseas	24	1	0	14	0	0
Vómitos	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración						
Fatiga	35	6	<1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	<1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	30	0	0	15	0	0
Disnea ^d	21	3	<1	12	1	0

Referencia: D = daratumumab, Rd = lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión, ver sección de Reacciones a la infusión debajo.

^b infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, sinusitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, laringitis, infección por virus sincicial respiratorio, faringitis estafilocócica, tonsilitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis estreptocócica, traqueítis, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, tonsilitis aguda, infección por rinovirus.

^c tos, tos productiva, tos alérgica.

^d disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 20 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
 SO-DIRECTORATI CLINICA

IF-2020-0637816-APP-15
 GGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Tabla 20: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en POLLUX

	DRd (N = 283) %			Rd (N = 281) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Referencia: D = daratumumab, Rd = lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 21 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 6,5 meses (rango: 0 a 14,8 meses) en el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5,2 meses (rango: 0,2 a 8,0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio fase 3 controlado con tratamiento activo, CASTOR. Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía periférica sensitiva, tos y disnea. La incidencia global de reacciones adversas serias fue del 42% para el grupo DVd en comparación con el 34% para el grupo Vd. Las reacciones adversas serias con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo DVd en comparación con el brazo Vd fueron infección de las vías respiratorias superiores (DVd 5% vs Vd 2%), diarrea y fibrilación auricular (DVd 2% vs Vd 0% para cada una).

Las reacciones adversas provocaron la suspensión del 7% (n = 18) de los pacientes del brazo DVd versus el 9% (n = 22) del brazo Vd.

Tabla 21: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo DVd de CASTOR

Reacción adversa	DVd (N = 243) %			Vd (N = 237) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	<1	22	1	0
Vómitos	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						

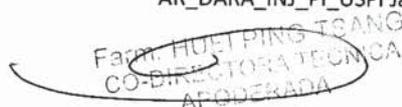
Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es



IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 37 de 46

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Reacción adversa	DVd (N = 243) %			Vd (N = 237) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Infección de las vías respiratorias superiores ^c	44	6	0	30	3	<1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica sensitiva	47	5	0	38	6	<1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	27	0	0	14	0	0
Disnea ^e	21	4	0	11	1	0

Referencia: D = daratumumab, Vd = bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión, ver sección de Reacciones a la infusión debajo.

^b edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica.

^c infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, sinusitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, laringitis, infección por virus sincicial respiratorio, faringitis estafilocócica, tonsilitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis estreptocócica, traqueítis, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, tonsilitis aguda, infección por rinovirus.

^d tos, tos productiva, tos alérgica.

^e disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 22 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 22: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASTOR

	DVd (N = 243) %			Vd (N = 237) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Referencia: D = daratumumab, Vd = bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 23 reflejan la exposición a DARZALEX®, pomalidomida y dexametasona (DPd) durante una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (rango: 0,03 a 16,9 meses) en EQUULEUS. Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, constipación, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia,

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

Página 98 de 46

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA MEDICA
APODERADA

Página 97 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, mareos, insomnio, tos y disnea. La incidencia global de reacciones adversas serias fue del 49%. Las reacciones adversas serias informadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (7%). Las reacciones adversas provocaron la suspensión del 13% de los pacientes.

Tabla 23: Reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ informadas en EQUULEUS

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	DPd (N = 103)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Constipación	33	0	0
Náuseas	30	0	0
Vómitos	21	2	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Fatiga	50	10	0
Pirexia	25	1	0
Escalofríos	20	0	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Astenia	15	0	0
Dolor torácico no cardíaco	15	0	0
Dolor	11	0	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores ^c	50	4	1
Neumonía ^d	15	8	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	16	3	0
Hiperglucemia	13	5	1
Disminución del apetito	11	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Dolor de espalda	25	6	0
Artralgia	22	2	0
Dolor de extremidades	15	0	0
Dolor óseo	13	4	0
Dolor de pecho musculoesquelético	13	2	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	21	2	0
Temblor	19	3	0

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

Página 39 de 46

Farm HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA CLÍNICA
APODERADA

Página 98 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	DPd (N = 103)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Dolor de cabeza	17	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	23	2	0
Ansiedad	13	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^e	43	1	0
Disnea ^f	33	6	1
Congestión nasal	16	0	0

Referencia: D = daratumumab, Pd = pomalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión, ver sección de Reacciones a la infusión debajo.

^b edema, edema periférico, inflamación periférica.

^c tonsilitis aguda, bronquitis, laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, rinitis, sinusitis, tonsilitis, infección de las vías respiratorias superiores.

^d infección pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración.

^e tos, tos productiva, tos alérgica.

^f disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 24 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 24: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en EQUULEUS

	DPd (N = 103) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Referencia: D = daratumumab, Pd = pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos de seguridad reflejan la exposición a DARZALEX® en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX® 16 mg/kg en tres ensayos clínicos abiertos. La duración mediana de la exposición fue de 3,3 meses (rango: 0,03 a 20,04 meses). Las reacciones adversas serias se informaron en 51 (33%) pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neumonía (6%), deterioro general de la salud física (3%) y pirexia (3%).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFORRADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 40 de 46

Página 99 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Las reacciones adversas provocaron un retraso del tratamiento en 24 (15%) pacientes, más frecuentemente debido a infecciones. Las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento en 6 (4%) pacientes.

La Tabla 25 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. La Tabla 26 describe las alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 informadas a una tasa de $\geq 10\%$.

Tabla 25: Reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® 16 mg/kg

Reacción Adversa	DARZALEX® 16 mg/kg N = 156		
	Incidencia (%)		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión ^a	48	3	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Fatiga	39	2	0
Pirexia	21	1	0
Escalofríos	10	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	21	0	0
Congestión nasal	17	0	0
Disnea	15	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	23	2	0
Artralgia	17	0	0
Dolor de extremidades	15	1	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	20	1	0
Nasofaringitis	15	0	0
Neumonía ^b	11	6	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	27	0	0
Diarrea	16	1	0
Constipación	15	0	0
Vómitos	14	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	15	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	12	1	0
Trastornos vasculares			

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTOR TECNICA
APR 15 2020

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 41 de 46

Producto: DARZALEX®
 Nro de registro: 58.367



DARZALEX® 16 mg/kg			
N = 156			
Incidencia (%)			
Reacción Adversa	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Hipertensión	10	5	0

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión, ver la sección reacciones a la infusión más abajo.

^b Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobular

Tabla 26: Alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 (≥ 10%) emergentes del tratamiento

	Daratumumab 16 mg/kg (N=156)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	45	19	0
Trombocitopenia	48	10	8
Neutropenia	60	17	3
Linfopenia	72	30	10

Reacciones a la infusión

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066), la incidencia de reacciones de cualquier grado a la infusión fue del 37% con la primera infusión de DARZALEX® (16 mg/kg, semana 1), 2% con la infusión de la semana 2 y 6% en total con las siguientes infusiones. Menos del 1% de los pacientes tuvo un reacción a la infusión de Grado 3/4 con la infusión de la semana 2 o las infusiones subsiguientes.

El tiempo mediano hasta el inicio de una reacción fue de 1,5 horas (rango: 0 a 72,8 horas). La incidencia de modificación de la infusión debido a reacciones fue del 36%. La mediana de las duraciones de infusión con una dosis de 16 mg/kg para la 1^{ra}, 2^{da} semanas e infusiones subsecuentes fueron aproximadamente 7, 4 y 3 horas, respectivamente.

Entre las reacciones graves a la infusión se incluyen broncoespasmos, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas a la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX® en el marco del ASCT (Estudio CASSIOPEIA) durante una mediana de 3,75 meses (rango: 2,4; 6,9 meses), al reiniciar DARZALEX® la incidencia de IRR fue del 11% para la primera infusión después del ASCT. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizada al reiniciar la dosificación fue la utilizada para la última infusión de DARZALEX® antes de la interrupción por el ASCT. Las IRR que ocurrieron al reiniciar DARZALEX® después del ASCT fueron uniformes en cuanto a los

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUIPING TSANG
 CO-DIRECTORIA TÉCNICA
 APURÓLAMA

IF-2020-06378816-APP-45-GA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



síntomas y la gravedad (Grado 3 o 4: <1%) con las informadas en estudios previos en la Semana 2 o en infusiones subsiguientes.

En EQUULEUS, los pacientes que recibieron tratamiento combinado con daratumumab (n=97) recibieron la primera dosis de daratumumab de 16 mg/kg de la Semana 1 dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg el Día 1 y el Día 2, respectivamente. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado fue del 42%, y el 36% de los pacientes presentaron reacciones a la infusión el Día 1 de la Semana 1, el 4% el Día 2 de la Semana 1 y el 8% con las infusiones posteriores. La mediana de tiempo hasta el inicio de una reacción fue de 1,8 horas (rango: 0,1 a 5,4 horas). La incidencia de interrupciones de la infusión debidas a reacciones fue del 30%. La mediana de duración de las infusiones fue de 4,2 horas para el Día 1 de la Semana 1, de 4,2 horas para el Día 2 de la Semana 1 y de 3,4 horas para las infusiones posteriores.

Reactivación del virus Herpes Zóster

La profilaxis por reactivación de virus de herpes zóster se recomendó para pacientes en algunos ensayos clínicos de DARZALEX®. En los estudios de monoterapia, se informó herpes zóster en el 3% de los pacientes. En los estudios de tratamiento combinado, el herpes zóster se informó en el 2-5% de los pacientes que recibieron DARZALEX®.

Infecciones

En los pacientes que recibieron DARZALEX® como tratamiento combinado, se informaron infecciones de Grado 3 o 4 como se indica a continuación:

Estudios en pacientes con enfermedad recidivante/refractaria: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%

Estudios en pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%; VTd 20%.

La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) que se informó con mayor frecuencia en los estudios. En los estudios controlados con tratamiento activo, la suspensión del tratamiento debida a infecciones (1-4%) y las infecciones mortales generalmente fueron poco frecuentes y equilibradas entre los regímenes que contenían DARZALEX® y los grupos de control activo. Las infecciones mortales se debieron principalmente a neumonía y septicemia.

Reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV)

Se ha reportado reactivación del virus de la Hepatitis B en menos del 1% de los pacientes (incluyendo casos mortales) tratados con DARZALEX® en ensayos clínicos.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI BINH TRANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA

IE-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 43 de 46

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a daratumumab en los estudios descritos con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o para otros productos puede ser engañosa. En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® como monoterapia o como tratamientos combinados, ninguno de los 111 pacientes evaluables para monoterapia, y 2 de los 1050 pacientes para tratamiento combinado evaluables, tuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-daratumumab. Un paciente que recibió DARZALEX® como tratamiento combinado desarrolló anticuerpos neutralizantes transitorios frente a daratumumab. Sin embargo, este ensayo tiene limitaciones para detectar anticuerpos anti-daratumumab en presencia de altas concentraciones de daratumumab. Por lo tanto, la incidencia del desarrollo de anticuerpos no se podría determinar de manera fiable.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de DARZALEX®. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA

IF-2020-06378916-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



PRESENTACIÓN

DARZALEX® 100 mg

5 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 100 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

DARZALEX® 400 mg

20 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio de Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la Información para el paciente.

Reacciones a la infusión

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata ante cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones a la infusión: nariz con picazón, moqueo o tapada; escalofríos, náuseas, irritación de la garganta, dolor de cabeza, falta de aliento o dificultad al respirar (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”).

Neutropenia

Aconsejar a los pacientes que se contacten con su profesional sanitario si tienen fiebre (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”).

Trombocitopenia

Aconsejar a los pacientes que informen a su profesional sanitario si observan signos de hematomas o sangrado (ver “Advertencias y precauciones” y “Reacciones adversas”).

Interferencia con pruebas de laboratorio

Aconsejar a los pacientes que informen a profesionales de la salud, centros de transfusión y su personal, que están tomando DARZALEX® en el caso de una transfusión planificada (ver “Advertencias y precauciones” e “Interacciones medicamentosas”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 45 de 46

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Página 104 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Informar a los pacientes que DARZALEX® puede alterar los resultados de algunos análisis utilizados para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y es posible que se necesiten análisis adicionales para evaluar la respuesta (ver “Advertencias y precauciones” e “Interacciones medicamentosas”).

Reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV)

Aconsejar a los pacientes que informen a profesionales de la salud si alguna vez han tenido o podrían tener infección de Hepatitis B y que DARZALEX® podría causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente (Ver “Reacciones adversas”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania y/o Cilag A.G., Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionamiento secundario en: Cilag A.G., Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.367
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: MPG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TOANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODEADA

IF-2020-06378216-APN-DGA#ANMAT

Página 105 de 356



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-06352621- JANSSEN - Prospectos - Certificado N58367.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 18:50:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 18:51:23 -03:00

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DARZALEX® DARATUMUMAB 100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

¿Qué es DARZALEX®?

DARZALEX® es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar adultos con mieloma múltiple:

- en combinación con los medicamentos lenalidomida y dexametasona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias (trasplante autólogo de células madre) y en personas que han recibido previamente al menos un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple.
- en combinación con los medicamentos bortezomib, melfalán y prednisona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias (trasplante autólogo de células madre).
- En combinación con los medicamentos bortezomib, talidomida, y dexametasona en personas recientemente diagnosticadas que son elegibles para recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias (trasplante autólogo de células madre).
- en combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona en personas que han recibido al menos un medicamento previo para tratar mieloma múltiple.
- en combinación con los medicamentos pomalidomida y dexametasona en personas que han recibido al menos dos medicamentos previos para tratar mieloma múltiple, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- solo en personas que han recibido al menos tres medicamentos previos, incluyendo un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, o que no respondieron a un inhibidor de proteasoma y a un agente inmunomodulador.

Se desconoce si DARZALEX® es seguro y efectivo en niños.

No reciba DARZALEX®:

- si usted tiene un historial de reacciones alérgicas severas a daratumumab o a cualquiera de los ingredientes de DARZALEX®. Ver el final de este prospecto para una lista completa de los ingredientes de DARZALEX®.

Antes de tomar DARZALEX®, infórmele a su profesional sanitario sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PIL_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUI PING TSANG
COORDINADORA TÉCNICA
APOLEADA

IF-2020-06378916-ANM-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- tiene antecedentes de problemas respiratorios
- ha tenido herpes (herpes zóster)
- alguna vez tuvo o podría tener actualmente una infección de hepatitis B, ya que DARZALEX® podría causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente. Su médico lo examinará en busca de signos de esta infección antes, durante y por un tiempo después del tratamiento con DARZALEX®. Informe a su médico de inmediato si empeora el cansancio o la coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos.
- está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX® puede dañar a su bebe por nacer.
 - Las mujeres con capacidad de quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de haber tomado la última dosis de DARZALEX®. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos que pueda utilizar durante ese periodo.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si DARZALEX® pasa a la leche materna.

Informe a su profesional sanitario sobre todos los medicamentos que está tomando, incluyendo medicamentos bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas

¿Cómo recibirá DARZALEX®?

- DARZALEX® puede administrarse solo o con otros medicamentos para tratar mieloma múltiple.
- Su profesional sanitario le administrará DARZALEX® mediante una infusión intravenosa (IV).
- Su profesional sanitario decidirá el tiempo entre las dosis así también sobre cuántos tratamientos recibirá.
- Su profesional sanitario le administrará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX® y después de cada dosis de DARZALEX® para ayudar a reducir el riesgo de reacciones a la infusión.
- Si pierde cualquier cita con su profesional sanitario, llámelo lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX®?

DARZALEX® puede causar reacciones serias, incluyendo:

- **Reacciones a la infusión:** Las reacciones a la infusión son frecuentes con DARZALEX® y pueden ser graves o serias. Su profesional sanitario puede suspender temporalmente su infusión o completamente el tratamiento con DARZALEX® si usted sufre reacciones a la infusión. Busque asistencia médica inmediatamente si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación:
 - falta de aire o dificultad respiratoria
 - mareos o vahídos (hipotensión)
 - tos

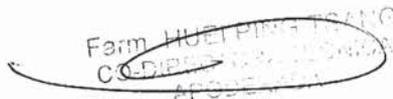
Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PIL_USPI Jan-20_V2.0+D_es



IF-2020-06378516-APN-DGA#ANMAT

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



- sibilancia
- opresión en la garganta
- goteo o congestión nasal
- cefalea
- prurito
- náuseas
- vómitos
- escalofríos
- fiebre

- **Cambios en análisis de sangre.** DARZALEX® puede afectar los resultados de análisis de sangre para encontrar su tipo de sangre. Estos cambios pueden durar por hasta 6 meses luego de la última dosis de DARZALEX®. Su profesional sanitario realizará análisis de sangre para determinar su tipo de sangre antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX®. **Dígalos a todos sus profesionales sanitarios que está bajo tratamiento con DARZALEX® antes de recibir transfusiones de sangre.**
- **Disminuciones en los recuentos sanguíneos.** DARZALEX® puede disminuir los recuentos de glóbulos blancos que ayudan a combatir infecciones y las células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan a la coagulación. Su profesional sanitario controlará sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con DARZALEX®. Infórmele a su profesional sanitario si presenta fiebre o signos de hematomas o sangrado.

Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX® incluyen:

- | | | |
|---------------------------|---|---|
| ● cansancio | ● espasmos musculares | ● lesión nerviosa que provoca hormigueo, entumecimiento o dolor |
| ● náuseas | ● dolor de espalda | ● inflamación de las manos, tobillos o pies |
| ● diarrea | ● dolor de articulaciones | ● constipación |
| ● falta de aire | ● vómitos | ● escalofríos |
| ● problemas para dormir | ● bronquitis | ● mareos |
| ● sentirse débil | ● síntomas gripales (infección respiratoria superior) | ● infección pulmonar (neumonía) |
| ● disminución del apetito | | |
| ● fiebre | | |
| ● tos | | |

Infórmele a su profesional sanitario si tiene cualquier efecto secundario que le moleste o no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX®. Llame a su profesional sanitario para asesorarse sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PIL_USPI Jan-20_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TOANG
CO-ORDINATOR VACCINES
AFODERADA

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 3 de 5

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de DARZALEX®

A veces se recetan medicamentos por otros fines diferentes de aquellos mencionados en el folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su profesional sanitario o farmacéutico información sobre DARZALEX® que se redacta para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de DARZALEX®?

Principio activo: Daratumumab

Excipientes: Ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio y agua para inyectable

Contenido del envase

DARZALEX® 100 mg

5 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 100 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

DARZALEX® 400 mg

20 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio de Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

Conservación de DARZALEX®

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PIL_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT

Página 4 de 5

Farm. HUEI PING TSANG
CS-DIRECTOR TECNICA
APROBADA

Página 109 de 356

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento se encuentra bajo un programa médico Plan de Gestión de Riesgos, cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes”

Elaborado por: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG, Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania y/o Cilag A.G., Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Acondicionamiento secundario en: Cilag A.G., Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.367

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ARQ. GERARDO

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PIL_USPI Jan-20_V2.0+D_es

IF-2020-06378316-APN-DGA#ANMAT
Página 5 de 5



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-06352621- JANSSEN - Inf. pacientes - Certificado N58367

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 18:51:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.02 18:51:50 -03:00