



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-0000-6138-18-3

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-6138-18-3 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita que se realicen las acciones convenientes a efectos de rectificar el Prospecto para el producto DARZALEX/DARATUMUMAB, inscripto bajo el Certificado N° 58.367.

Que los equívocos detectados recaen en el Artículo 3° de la Disposición D2019-323-APN-ANMAT#MSYDS.

Que dichos errores materiales se consideran subsanables en los términos del Artículo 101 del Reglamento de Procedimiento Administrativo, Decreto N° 1759/72 (t.o.2017).

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección del Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°- Rectifíquese el Artículo n°3 de la Disposición DF2019-323-APN-ANMAT#MSYDS el que quedará redactado de la siguiente manera: “ARTÍCULO 3°.-Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2019-22297139-APN-DECBR#ANMAT”.

ARTICULO 2º. – Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-6138-18-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.26 10:29:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.26 10:29:57 -0300'



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.

INDICACIONES

DARZALEX® está indicado para:

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- Como monoterapia, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_02.00 Res

Farm. HUEI-PING TSANG
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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 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 como monoterapia o de 1 a 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con otros tratamientos, los aumentos en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron más que proporcionales a la dosis.

Siguiendo la dosis recomendada de 16 mg/kg cuando DARZALEX® fue administrado como monoterapia o en terapia combinada, la concentración sérica máxima media (C_{max}) al final de la dosificación semanal, fue aproximadamente 2,7 a 3 veces mayor en comparación a la C_{max} sérica media después de la primer 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. 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), y el cociente medio ± SD entre la C_{max} en estado estacionario y la C_{max} después de la primera dosis fue 1,6 ± 0,5.

Distribución

A la dosis recomendada de 16 mg/kg, la media ± SD del volumen de distribución central fue 4,7 ± 1,3 l cuando DARZALEX® se administró como monoterapia y de 4,4 ± 1,5 l cuando DARZALEX® se administró como terapia combinada.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Eliminación

El clearance de daratumumab disminuyó con la dosis creciente y las dosis múltiples. A la dosis recomendada de 16 mg/kg de DARZALEX® como monoterapia, el clearance lineal medio \pm SD se estimó ser 171,4 \pm 95,3 ml/día. La semivida terminal estimada media \pm SD asociada con clearance lineal fue de 18 \pm 9 días cuando DARZALEX® se administró como monoterapia y una media de 22-23 días cuando DARZALEX® se administró como terapia combinada.

Poblaciones especiales

Las siguientes características poblacionales no poseen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de daratumumab en pacientes que recibieron DARZALEX® como monoterapia o como terapia combinada: 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 insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces ULN y cualquier AST). El aumento de peso aumentó el volumen central de distribución y el clearance de daratumumab, respaldando la pauta posológica basada en el peso corporal.

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre daratumumab: La co-administración de lenalidomida, pomalidomida o bortezomib con DARZALEX® no afectó la farmacocinética de daratumumab.

Efecto de daratumumab sobre otros medicamentos: La administración concomitante de DARZALEX® con bortezomib o pomalidomida no afectó la farmacocinética de bortezomib o pomalidomida.

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

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEILING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



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. 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 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) 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 supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) en base a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

ALCYONE demostró una mejoría en la PFS del brazo D-VMP en comparación con el brazo VMP. La mediana de PFS 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 (cociente de riesgo [HR] = 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.

Specialist: CPB

HA approval date:

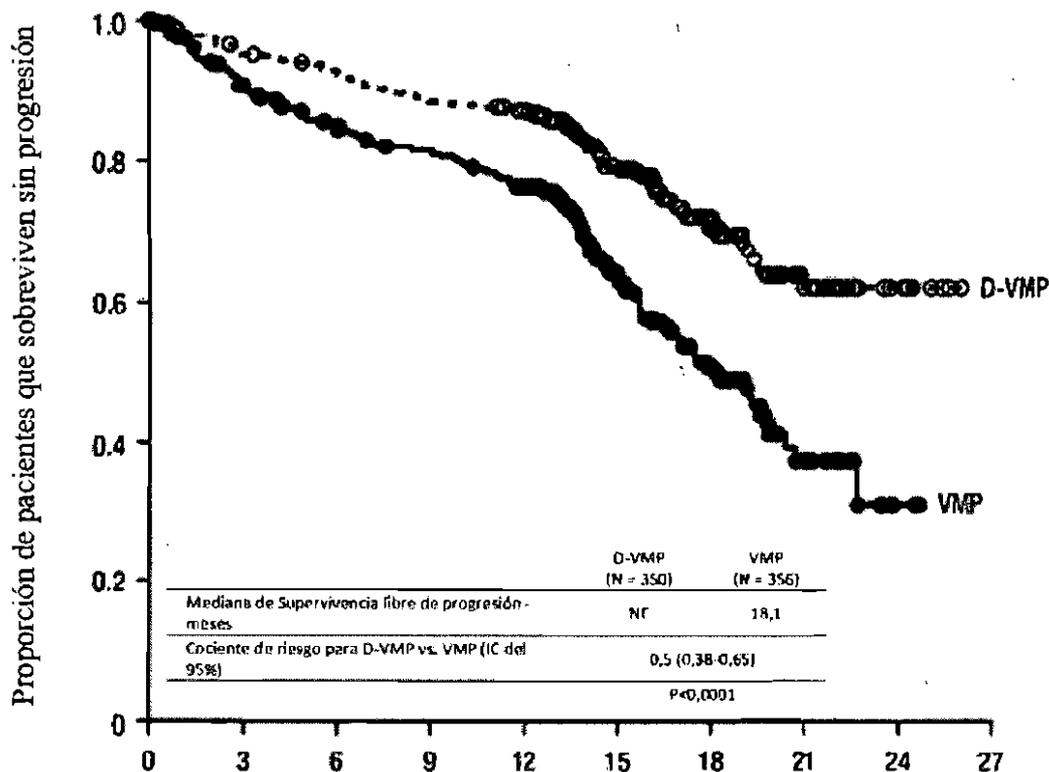
MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es


Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de PFS 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 1.

Tabla 1: 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)

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TECNICA
 APODERADA

Valor de p ^d	<0,0001	
Tasa de EMR negativa en pacientes con RC o mejor ^c 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.
- ^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.

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 índice de masa corporal [BMI] <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®. 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 Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

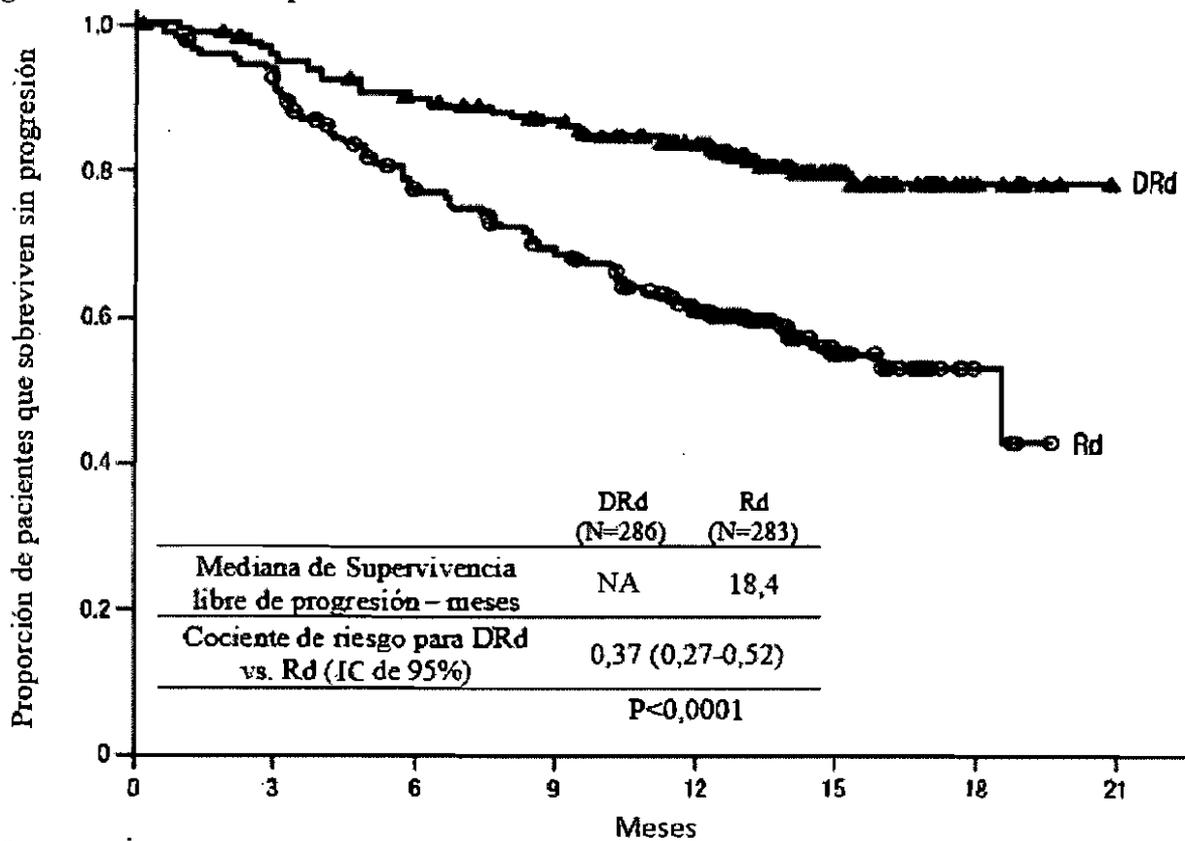
AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0 PD_es

Farm. HUELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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 supervivencia libre de progresión (PFS, según sus siglas en inglés) en base a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

POLLUX demostró una mejoría en la PFS del brazo DRd en comparación con el brazo Rd; la mediana de PFS no se había alcanzado en el brazo DRd y fue de 18,4 meses en el brazo Rd (cociente de riesgo [HR] = 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.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de PFS en POLLUX



Número en riesgo

	0	3	6	9	12	15	18	21
Rd	283	249	205	179	139	36	5	0
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0

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

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Tabla 2: 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.

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 [BMI] <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.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUI-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APROBADA

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 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 supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) en base a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

CASTOR demostró una mejoría en la PFS del brazo DVd en comparación con el brazo Vd. La mediana de PFS no se había alcanzado en el brazo DVd y fue de 7,2 meses en el brazo Vd (HR [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 3: Curva de Kaplan-Meier de PFS en CASTOR

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

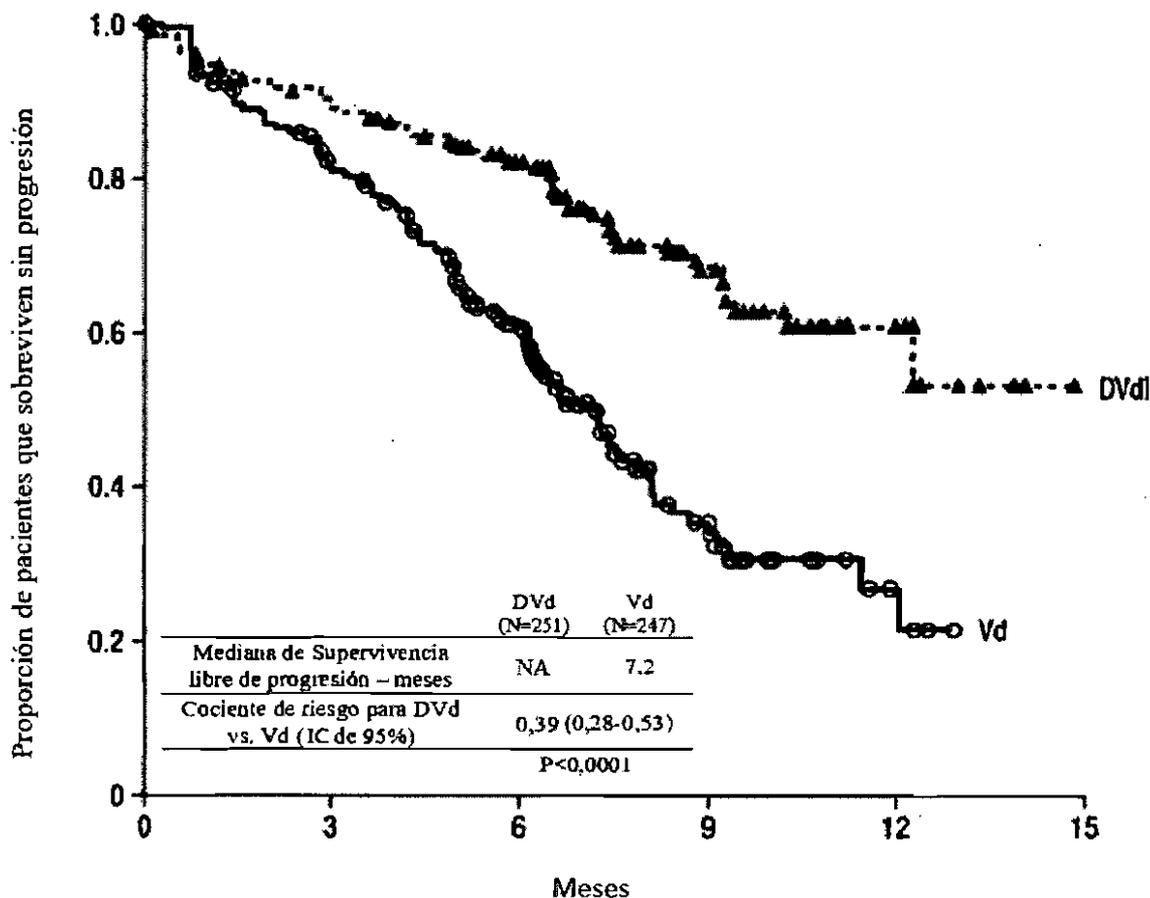
Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es



Número en riesgo

	Vd	182	106	25	5	0
Vd	247	182	106	25	5	0
DVd	251	215	146	56	11	0

Los resultados adicionales de eficacia de CASTOR se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: 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.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

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 índice de masa corporal [BMI] <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 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 4).

Tabla 4: Resultados de eficacia de EQUULEUS

	N = 103
Tasa de respuesta global (TRG)	61 (59,2%)
IC del 95% (%)	(49,1, 68,8)

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_esAPODERADA

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA



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 5).

Tabla 5: 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Fern. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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”)
- 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”).

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



Pauta posológica para DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (Régimen de ciclos 6 semanas) para pacientes que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.

La dosis recomendada de DARZALEX® es 16 mg/kg de peso corporal actual, administrada como una infusión intravenosa de acuerdo a la pauta posológica de la Tabla 6.

Tabla 6: 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”.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Monoterapia y terapia combinada con lenalidomida o pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (Régimen de ciclos de 4 semanas)

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso corporal, administrada como una infusión intravenosa de acuerdo a la pauta posológica de la Tabla 7.

Tabla 7: Pauta posológica de DARZALEX® para monoterapia y en combinación con lenalidomida o pomalidomida (Régimen de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Semanas	Pauta
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 las instrucciones de agentes combinados con DARZALEX®, ver “Estudios Clínicos” así como la información de prescripción del fabricante.

Terapia combinada con bortezomib y dexametasona (Régimen de ciclos de 3 semanas)

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA



La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa de acuerdo a la pauta posológica de la Tabla 8.

Tabla 8: Pauta posológica de DARZALEX® con bortezomib (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 9. Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en el caso de ausencia de reacciones a la infusión.

Tabla 9: 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

^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.

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUJELPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA



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 9).
- 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 8). 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:

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® (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

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUETPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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 (≤ 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 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

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

(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 9 (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.
- 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 (59 °F – 77 °F) 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).

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es APODERADA

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA

- 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 (36°F – 46 °F) 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 polietersulfona (PES) (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”).

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es



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.

Interferencia con pruebas serológicas

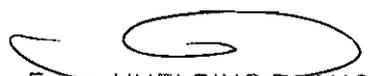
Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es


Farm. HUET-PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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.

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 ditiotreitól (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.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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). Esto puede conducir a un falso positivo 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.

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

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

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 infantiles 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.

Uso geriátrico

De los 1166 pacientes que recibieron DARZALEX® con la dosis recomendada, el 46% tenía de 65 a 75 años y el 15% 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”)

Farm. HUEL PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Reacciones adversas 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 1166 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 872 pacientes de tres ensayos clínicos de fase 3 controlados con activo que recibieron DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd; n=283; POLLUX), bortezomib y dexametasona (D-Vd; n=243; CASTOR) o bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP; n=346; ALCYONE), y de cinco ensayos clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron DARZALEX® en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd; n=103; EQUULEUS), en combinación con lenalidomida y dexametasona (n=35) o en monoterapia (n=156).

Mieloma Múltiple Recientemente Diagnosticado

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 10 reflejan la exposición a DARZALEX® (brazo D-VMP) durante una mediana de duración del tratamiento de 14,7 meses (rango: 0 a 25,8 meses) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (rango: 0,1 a 14,9 meses) para el grupo VMP en ALCYONE. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$ 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 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 10: 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	48	5	0	28	3	0

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUJELPING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA



respiratorias superiores ^c						
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 descripción 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 11 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 11: 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
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 Recidivante/Refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 12 reflejan la exposición a DARZALEX® (brazo DRd) durante una duración mediana del tratamiento de 13,1 meses (rango: 0 a 20,7 meses) y una duración mediana del tratamiento de 12,3 meses (rango: 0,2 a 20,1 meses) para el grupo de lenalidomida (Rd) en POLLUX. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, náuseas, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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.

Tabla 12: Reacciones adversas informadas en ≥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 descripción 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.

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING SANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

HA approval date:

^d disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 13 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 13: 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

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 14 reflejan la exposición a DARZALEX® (brazo DVd) durante una mediana de duración del tratamiento de 6,5 meses (rango: 0 a 14,8 meses) y una mediana de duración del tratamiento de 5,2 meses (rango: 0,2 a 8,0 meses) para el grupo de bortezomib (Vd) en 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 14: 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

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. 
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

Reacción adversa	DVd (N = 243) %			Vd (N = 237) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
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						
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 descripción 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 15 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 15: 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

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX®, pomalidomida y dexametasona (DPd) durante una mediana de duración del tratamiento de 6

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSAN
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

HA approval date:

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, 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 16: 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			

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUET PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	DPd (N = 103)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Mareos	21	2	0
Temblor	19	3	0
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 descripción 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 17 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 17: 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

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUELPI NG TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

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 18 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. La Tabla 19 describe las alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 informadas a una tasa de $\geq 10\%$.

Tabla 18: 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

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+DAR

 Farm. HUET PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APROBADA



	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 más abajo.

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

Tabla 19: 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=1166), la incidencia de reacciones de cualquier grado a la infusión fue del 40% con la primera infusión de DARZALEX®, 2% con la segunda infusión y 4% con las siguientes infusiones. Menos del 1% de los pacientes tuvo un reacción a la infusión de Grado 3 con la segunda infusión o las infusiones subsiguientes. Las reacciones a la infusión se informaron en 2/1166 (0,2%) de los pacientes.

El tiempo mediano hasta el inicio de una reacción fue de 1,4 horas (rango: 0 a 72,8 horas). La incidencia de modificación de la infusión debido a reacciones fue del 37%. La mediana de las duraciones de infusión para la 1^{ra}, 2^{da} e infusiones subsiguientes fueron 7,0, 4,3 y 3,4 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.

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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

En los pacientes que recibieron DARZALEX® como tratamiento combinado, se informaron infecciones de Grado 3 o 4 con combinaciones de DARZALEX® y tratamientos de base (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, Rd: 23%; D-VMP: 23%, VMP: 15%, DPd: 28%). La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) que se informó con mayor frecuencia en los estudios. Se notificaron suspensiones del tratamiento en el 3% versus 2% de los pacientes en los grupos DRd y Rd respectivamente, 4% versus 3% de los pacientes en los grupos DVd y Vd respectivamente, 1% cada uno en los grupos D-VMP y VMP respectivamente y en el 5% de los pacientes que recibieron DPd. En los estudios controlados, las infecciones mortales se encontraron mayormente equilibradas entre los regímenes que contenían DARZALEX® y los grupos de control con activo (<2%) y se debieron principalmente a neumonía y septicemia.

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 411 pacientes para tratamiento combinado, 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 se reportaban 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

Specialist: CPB

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: BDM

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Farm. HUEI PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

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

PRESENTACIÓN

5 ml de concentrado en un frasco de vidrio Tipo I 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.

20 ml de concentrado en un frasco de vidrio de Tipo I 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.


Farm. HUEIPING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es



- 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”).

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”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

DARZALEX® 100 mg:

Elaborado por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG
Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania

y/o

Cilag A.G.
Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Suiza

Empacado en:

Cilag A.G.
Hochstrasse 201
8200 Schaffhausen, Suiza


Farm. KUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es

Producto: DARZALEX®
Nro de registro: 58.367

Janssen J



DARZALEX® 400 mg:

Elaborado por:

Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG
Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania

y/o

Cilag A.G.
Hochstrasse 201, CH-8200 Schaffhausen, Suiza

Empacado en

Cilag A.G.
Hochstrasse 201
CH-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.
Venta bajo receta archivada.
Certificado N° 58.367
Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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
APODERADA

Specialist: CPB

MAF revision: IMG

QC: BDM

HA approval date:

AR_DARA_INJ_PI_USPI Jun-18_V2.0+D_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas

Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTOS 6138-18-3

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.11 18:46:19 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.11 18:46:21 -03'00'