



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4833

BUENOS AIRES, 12 MAY 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-002712-16-6 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), las Disposiciones ANMAT N° 7075/11, 7729/11 y 4622/12, y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial DARZALEX ingrediente farmacéutico activo DARATUMUMAB, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4 8 3 3

interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor."



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4 8 3 3**

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 4500 a 4507 y 4516 a 4520 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Que a fs. 4508/4512 se encuentra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sobre la base de las Disposiciones ANMAT Nº 7075/11 y 7729/11, en el mismo se informa que "en base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA Daratumumab y del producto terminado DARZALEX, presentados



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4833

por la firma, se considera que desde el punto de vista de calidad, farmacéutica y biológica el producto se encuentra en condiciones de ser utilizado e inscripto en el REM".

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que se presentaron ensayos de farmacología, farmacocinética y toxicidad crónica, se presentaron resultados de ensayos *in-vitro*, de seguridad farmacológica, y toda la documentación aportada demostró perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto cumpliendo satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, DARZALEX/DARATUMUMAB fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en noviembre de 2015 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en mayo de 2016.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 4522 a 4524 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N°



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4833

4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal DARZALEX/DARATUMUMAB.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA DARATUMUMAB y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto DARZALEX.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4833

del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de emisión del Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 4248 a 4253/4256/4258/4260 a 4263.

Que asimismo a los fines de establecer un seguimiento del beneficio-riesgo, el laboratorio ha presentado el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), el que contiene la forma en que se recolectarán los datos sobre eficacia y efectividad terapéutica, la metodología de recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento DARZALEX/DARATUMUMAB, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el modelo de Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 del 16 de diciembre de 2015.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 48313

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre DARZALEX, la que será importada a la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los Prospectos para Profesionales, Prospecto para Pacientes, proyectos de rótulos, Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y Copia de Información para pacientes con el consentimiento informado que figuran como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4033

leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con DARZALEX/DARATUMUMAB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) presentando los resultados a la Dirección de Evaluación y Registro con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

**4 8 3 3**

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° - Incorpórese el producto DARZALEX/DARATUMUMAB de JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-000-002712-16-6

DISPOSICIÓN N°:

**4 8 3 3**

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL  
INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°

4833

Nombre comercial: DARZALEX

Nombre/s genérico/s: DARATUMUMAB

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: Darzalex 100 mg: Cilag A.G. Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza. Darzalex 100 mg y 400 mg: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania (Elaboradores); Cilag A. G. Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza (Acondicionamiento secundario); Janssen Cilag Farmacéutica SA, Ruta 8 Km 63.500, Localidad Fátima Pilar, Provincia de Buenos Aires. (Acondicionamiento Secundario Alternativo).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires.

País de Origen: ALEMANIA/SUIZA

País de procedencia: ALEMANIA/SUIZA/BELGICA.

País de consumo: FRANCIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: Concentrado para Solución para infusión.

Nombre comercial: DARZALEX

Clasificación ATC: L01XC24

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Concentración: 100 mg/5 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: DARATUMUMAB 100 mg.

Excipientes: ácido acético glacial (0.9 mg), manitol (127.5 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato sódico trihidratado (14.8 mg), cloruro de sodio (17.5 mg) y agua para inyectable c.s.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: 5 ml de concentrado en frasco de vidrio Tipo I provisto de un cierre elastométrico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 100 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Presentación: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMERICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 mg/5 mg.

Período de vida útil: 18 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: Concentrado para Solución para infusión.

Nombre comercial: DARZALEX

Clasificación ATC: L01XC24

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Concentración: 400 mg/20 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: DARATUMUMAB 400 mg.

Excipientes: ácido acético glacial (3.7 mg), manitol (510 mg), polisorbato 20 (8 mg), acetato sódico trihidratado (59.3 mg), cloruro de sodio (70.1 mg) y agua para inyectable c.s.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: 20 ml de concentrado en frasco de vidrio Tipo I provisto de un cierre elastométrico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

Presentación: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMERICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 mg/20 mg.

Período de vida útil: 18 MESES.

Forma de conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

  
EXPEDIENTE Nº 1-0047-002712-16-6

DISPOSICIÓN Nº:

**4 8 3 3**

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

4 8 3 3

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Proyecto de prospecto Fs. 4332 a 4344.

Proyecto de Rótulos envase primario Fs. 957 a 958.

Proyecto de Rótulos envase secundario Fs. 963 a 964 y 969 a 970.

Prospecto de Información para Pacientes fs. 4371 a 4376.

Plan Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad e Información para pacientes

Fs. 4248 a 4253, 4256, 4258, 4260 a 4263.

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

# PROYECTO DE PROSPECTO



**DARZALEX**  
**DARATUMUMAB**

**100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml**

Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

**4833**

**12 MAY 2017**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

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.

## FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de uso único de 5 ml contiene:

**Daratumumab** 100 mg

Excipientes:

ácido acético glacial (0,9 mg), manitol (127,5 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato sódico trihidratado (14,8 mg), cloruro de sodio (17,5 mg) y agua para inyectables c.s.

Cada vial de uso único de 20 ml contiene:

**Daratumumab** 400 mg

Excipientes:

ácido acético glacial (3,7 mg), manitol (510 mg), polisorbato 20 (8 mg), acetato sódico trihidratado (59,3 mg), cloruro de sodio (70,1 mg) y agua para inyectables c.s.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC24.

## INDICACIONES

DARZALEX está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

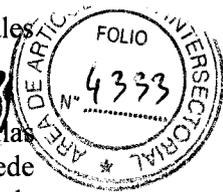
Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

UP

en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

48313



Daratumumab ha demostrado que inhibe potencialmente el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente. Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T<sub>regs</sub>) y células B reguladoras (CD38+B<sub>regs</sub>) que son susceptibles de sufrir lisis celular mediada por daratumumab.

Daratumumab induce la apoptosis *in vitro* tras entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además, daratumumab modula la actividad enzimática de la proteína CD38, inhibiendo la actividad de la enzima ciclasa y estimulando la actividad de la enzima hidrolasa. No se conoce bien el significado de estos efectos *in vitro* en el marco clínico ni las implicaciones sobre el crecimiento del tumor.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Recuento de células NK (linfocitos citolíticos naturales) y de linfocitos T*

Se sabe que las células NK expresan niveles altos de CD38 y que son susceptibles a la citolisis mediada por daratumumab. Con el tratamiento con daratumumab se observó una disminución de los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y activadas (CD16+CD56<sup>dim</sup>) en sangre periférica y en la médula ósea. Sin embargo, los niveles basales de células NK y la cinética de la disminución de las células NK no mostraron una asociación con la respuesta clínica.

También se conoce que los linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) expresan CD38 en función de la fase de desarrollo y del nivel de activación. Se observaron aumentos significativos en los recuentos absolutos de linfocitos T CD4+ y CD8+ así como de los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab. Además, la secuenciación de ADN de los receptores de los linfocitos T verificó que la clonalidad de los linfocitos T aumentó con el tratamiento con daratumumab, lo que indica que efectos inmunomoduladores podrían contribuir a la respuesta clínica.

#### Inmunogenicidad

Se evaluaron en los pacientes (n = 199) las respuestas de anticuerpos antiterapéuticos a daratumumab en diversos puntos temporales durante el tratamiento y hasta 8 semanas después del final del tratamiento. Después del comienzo del tratamiento con daratumumab, ninguno de los pacientes tuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-daratumumab.

Sin embargo, el ensayo empleado para la detección de anticuerpos anti-daratumumab tiene limitaciones en presencia de altas concentraciones de daratumumab. Por lo tanto, la incidencia del desarrollo de anticuerpos no se pudo determinar de manera fiable.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica y la seguridad de DARZALEX para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento se demostraron en dos estudios abiertos.

En el estudio MMY2002, 106 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 63,5 años (rango, de 31 a 84 años), 11% de los pacientes eran ≥75 años, el 49% eran hombres y el 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el estado basal, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% eran doble refractarios a un

UP

inhibidor del proteasoma (IP) y a un fármaco inmunomodulador (IMID), el 77% eran refractarios a agentes alquilantes, el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib.

En la Tabla 1 a continuación se presentan los resultados de eficacia del análisis intermedio previsto basado en la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI).



**Tabla 1: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002**

Criterios de valoración de la eficacia	DARZALEX 16 mg/kg N = 106
Tasa de respuesta global <sup>1</sup> (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)] IC del 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
Respuesta parcial muy buena (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Tasa de Beneficio Clínico (TRG + RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana de la Duración de la Respuesta [meses (IC del 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Criterio de valoración principal de la eficacia (criterios del Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma)  
IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; RM = respuesta mínima

La tasa de respuesta global (TRG) en MMY2002 fue similar independientemente del tipo de tratamiento previo contra el mieloma.

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 14,7 meses, la mediana de la Supervivencia Global (SG) fue de 17,5 meses (IC del 95%: 13,7; no estimable).

En el estudio GEN501, 42 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX hasta progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango, de 44 a 76 años), el 64% eran hombres y el 76% eran caucásicos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. El 74% de los pacientes había recibido previamente un TAPH. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). En el momento basal, el 76% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% eran refractarios a un IP y a un IMID, el 60% eran refractarios a agentes alquilantes, el 36% eran refractarios a pomalidomida y el 17% eran refractarios a carfilzomib.

El análisis intermedio previsto mostró que el tratamiento con daratumumab en dosis de 16 mg/kg dio lugar a una TRG del 36%, con una RC del 5% y una RPMB del 5%. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: de 0,5 a 3,2). No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (IC del 95%: 5,6 meses; no estimable).

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 15,2 meses no se alcanzó la mediana de la SG (IC del 95%: 19,9 meses; no estimable), el 74% de los sujetos seguían vivos.

#### Electrofisiología cardiaca

Daratumumab al tratarse de una proteína de gran tamaño, tiene una baja probabilidad de interacción directa sobre el canal iónico. El efecto de daratumumab sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto (Estudio GEN201) de 83 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario después de perfusiones de daratumumab (4 a 24 mg/kg). Los análisis de farmacocinética-farmacodinamia lineal mixta no reflejaron un alargamiento significativo en la media del intervalo QTcF (es decir, mayor de 20ms) a la C<sub>max</sub> de daratumumab.

#### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (FC) de daratumumab tras la administración intravenosa se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento en dosis de 0,1 mg/kg a 24 mg/kg. Se

FARM. HUE PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

desarrolló un modelo farmacocinético poblacional de daratumumab para describir las características farmacocinéticas de daratumumab y para evaluar la influencia de covariables en la disposición de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple. El análisis farmacocinético poblacional incluyó 223 pacientes tratados con DARZALEX en dos ensayos clínicos (150 sujetos recibieron 16 mg/kg)



En las cohortes de 1 a 24 mg/kg, las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) tras la primera dosis aumentaron en proporción aproximada a la dosis y el volumen de distribución fue consistente con la distribución inicial en el compartimento plasmático. Después de la última infusión semanal, la  $C_{max}$  aumentó en una proporción superior a la dosis, que es consistente con la disposición del fármaco mediada por la diana. El AUC aumentó en una proporción superior a la dosis y el aclaramiento (CL) disminuyó al aumentar la dosis. Estas observaciones sugieren que CD38 se puede saturar a dosis más altas, después de lo cual el impacto del aclaramiento de la unión a la diana se reduce al mínimo y el aclaramiento de daratumumab se aproxima al aclaramiento lineal de la IgG1 endógena. El aclaramiento también disminuyó con dosis múltiples, lo cual puede estar relacionado con la disminución de la carga tumoral.

La semivida terminal aumenta al aumentar la dosis y con la administración repetida. La semivida terminal estimada media (desviación estándar [DE]) de daratumumab después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La semivida terminal estimada de daratumumab después de la última dosis de 16 mg/kg aumentó, pero no hay datos suficientes para una estimación fiable. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la semivida media (DE) asociada a la eliminación lineal inespecífica fue de aproximadamente 18 (9) días; esta es la semivida terminal que se puede prever con la saturación completa del aclaramiento mediado por la diana y con la administración repetida de daratumumab.

Al final de la administración semanal para la pauta de administración recomendada y dosis de 16 mg/kg, la media (DE) de la  $C_{max}$  sérica fue de 915 (410,3) microgramos/ml, un valor aproximadamente 2,9 veces mayor que el observado después de la primera infusión. La media (DE) de la concentración sérica previa a la dosis (mínima) al final de la administración semanal fue de 573 (331,5) microgramos/ml.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, el estado estacionario de daratumumab se alcanza aproximadamente a los 5 meses del período de administración cada 4 semanas (para la 21ª infusión), y la media (DE) del cociente de la  $C_{max}$  en estado estacionario y la  $C_{max}$  después de la primera dosis fue de 1,6 (0,5). La media (DE) del volumen de distribución central es de 56,98 (18,07) ml/kg.

En función del análisis farmacocinético poblacional, se determinó que el peso corporal era una covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de daratumumab. Por consiguiente, la posología basada en el peso corporal es una estrategia posológica adecuada para los pacientes con mieloma múltiple.

#### Poblaciones especiales

##### *Edad y sexo*

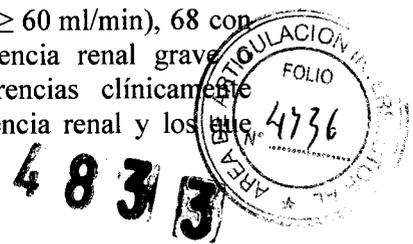
De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la edad (rango: 31-84 años) no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de daratumumab, y la exposición a daratumumab fue similar entre los pacientes más jóvenes (edad < 65 años, n = 127) y los pacientes más mayores (edad ≥ 65 años, n = 96; edad ≥ 75 años, n = 18; edad ≥ 85 años, n = 0).

El sexo (mujeres [n = 91], hombres [n = 132]) no afectó a la exposición a daratumumab de manera clínicamente relevante.

##### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Se realizó un análisis farmacocinético poblacional basado en datos preexistentes de la función renal en pacientes tratados con daratumumab, que incluía 71 pacientes con una función renal normal (aclaramiento de

creatinina [CRCL]  $\geq$  90 ml/min), 78 con insuficiencia renal leve (CRCL  $<$  90 y  $\geq$  60 ml/min), 68 con insuficiencia renal moderada (CRCL  $<$  60 y  $\geq$  30 ml/min) y 6 con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (CRCL  $<$  30 ml/min). No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia renal y los que presentaban una función renal normal.



**Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de IgG1 como daratumumab no se metabolizan a través de vías hepáticas.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática, definida conforme a los criterios de disfunción hepática del National Cancer Institute (NCI), sobre el aclaramiento de daratumumab utilizando datos preexistentes de la función hepática en 223 pacientes. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (BT entre 1,0 x LSN y 1,5 x LSN o AST  $>$  LSN; n = 34) y los que presentaban una función hepática normal (BT y AST  $\leq$  LSN; n = 189). No se ha estudiado daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT entre  $>$  1,5 x LSN y 3 x LSN y cualquier valor de AST) o grave (BT  $>$  3 x LSN y cualquier valor de AST).

**Raza**

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional la exposición a daratumumab fue similar en sujetos caucásicos (n = 197) y en sujetos de otras razas (n = 26).

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

DARZALEX se debe administrar por un profesional sanitario en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación.

**Posología**

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) con daratumumab. Ver más adelante “Medicamentos concomitantes recomendados”, “Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión” y la sección “Advertencias y precauciones”.

**Dosis**

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

**Tabla 2: Pauta posológica para DARZALEX**

Frecuencia de administración	Semanas
Semanalmente	Semanas 1 a 8
Cada dos semanas	Semanas 9 a 24
Cada cuatro semanas	Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad

Tras la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de infusión inicial apropiada, tal como se indica a continuación en la Tabla 3. Los incrementos de la velocidad de infusión se deben considerar sólo si la infusión previa de daratumumab fue bien tolerada tal y como se define en la Tabla 3.

**Tabla 3: Velocidades de infusión para la administración de DARZALEX**

	Volumen de dilución	Velocidad de infusión inicial (primera hora)	Incrementos de la velocidad de infusión	Velocidad de infusión máxima
<b>Primera infusión</b>	1.000 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
<b>Segunda infusión<sup>a</sup></b>	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h

*R*

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

Perfusiones subsiguientes <sup>b</sup>	500 ml	100 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
--	--------	----------	-------------------	----------

<sup>a</sup> Solamente se deben modificar las velocidades de infusión si la primera infusión de DARZALEX fue bien tolerada, que se define por una ausencia de RRI de Grado  $\geq 1$  durante las tres primeras horas.

<sup>b</sup> Solamente se deben modificar las velocidades de infusión si las 2 primeras perfusiones de DARZALEX fueron bien toleradas, lo que se define por una ausencia de RRI de Grado  $\geq 1$  durante una velocidad de infusión final  $\geq 100$  ml/h.



### *Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión*

Se deben administrar medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) antes del tratamiento con DARZALEX.

En caso de RRI de cualquier grado/intensidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y tratar los síntomas.

El tratamiento de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión o la interrupción del tratamiento con DARZALEX tal como se indica más adelante (ver sección "Advertencias y precauciones").

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez estabilizado el estado del paciente, se debe reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la RRI. Si el paciente no presenta más síntomas de RRI, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 3).
- Grado 3 (grave): Si la intensidad de la RRI disminuye a un Grado igual o inferior a 2, 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 3). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX si el paciente presenta un síntoma relacionado con la infusión de Grado  $\geq 3$  en la infusión subsiguiente.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX.

### *Dosis olvidada(s)*

Si se olvida administrar una dosis prevista de DARZALEX, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar consecuentemente, manteniendo el intervalo de tratamiento.

### Medicamentos concomitantes recomendados

#### *Medicación previa a la infusión*

Para reducir el riesgo de RRI, se deben administrar a todos los pacientes medicamentos previos a la infusión aproximadamente 1 hora antes de cada infusión de DARZALEX de la siguiente forma:

- corticosteroide intravenoso (metilprednisolona 100 mg, o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) más
- antipiréticos orales (paracetamol 650 mg a 1.000 mg), más
- antihistamínico oral o intravenoso (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente).

Después de la segunda infusión, se puede reducir la dosis de corticosteroide intravenoso (metilprednisolona 60 mg) conforme al criterio del médico.

#### *Medicación posterior a la infusión*

Para prevenir las RRI diferidas, se debe administrar un corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide conforme a la práctica habitual local) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las perfusiones (empezando el día después de la infusión).

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de trastorno pulmonar obstructivo, se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las cuatro primeras perfusiones, si el paciente no presenta ninguna RRI de importancia, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión conforme al criterio del médico.

UP

### *Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster*

Se debe considerar administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del herpes zóster.



4831

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con un análisis de farmacocinética (FC) poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática.

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total [BT] entre 1,0 y 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN] o aspartatoaminotransferasa [AST] > LSN). No se ha estudiado daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (BT > 1,5 veces el LSN y cualquier AST), por lo que no se pueden realizar recomendaciones posológicas para estas poblaciones de pacientes (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

### Forma de administración

DARZALEX se administra por vía intravenosa. Se administra en forma de infusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Reacciones relacionadas con la infusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX. Se debe vigilar a estos pacientes durante la infusión y en el período posterior a ésta.

La mayoría de las RRI (95%) se produjeron con la primera infusión. El 5% de todos los pacientes presentaron una RRI en más de una infusión. Los síntomas consistieron principalmente ( $\geq 5\%$ ) en congestión nasal, escalofríos, tos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, y náuseas, y fueron de intensidad leve a moderada. También se han notificado RRI graves (3%) incluyendo broncoespasmo (1,3%), hipertensión (0,6%), e hipoxia (0,6%) (ver sección “Reacciones adversas”).

Se debe medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX. La infusión de DARZALEX se debe interrumpir ante cualquier RRI de cualquier intensidad. Se debe instaurar tratamiento médico/de apoyo para las RRI según proceda. Al reanudar la infusión se debe reducir la velocidad de infusión (ver sección “Posología y modo de administración”).



Para la prevención de RRI diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes el primer y el segundo días después de todas las perfusiones. Además, se debe considerar usar medicamentos posteriores a la infusión (p. ej., corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción corta y prolongada) en pacientes con antecedentes de trastorno pulmonar obstructivo para tratar las complicaciones respiratorias que se puedan producir (ver sección “Posología y modo de administración”).

El tratamiento con DARZALEX se debe suspender de forma permanente en caso de RRI potencialmente mortales.

Interferencia con la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (Prueba de Coombs Indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en niveles bajos en los eritrocitos y puede causar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. El resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta debido a daratumumab puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última infusión de daratumumab. Se debe señalar que daratumumab unido a eritrocitos puede enmascarar 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.

Antes de empezar el tratamiento con daratumumab se debe tipificar y cribar a los pacientes. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con daratumumab de acuerdo con la práctica local. La genotipación de los eritrocitos no se ve afectada por daratumumab y se puede realizar en cualquier momento.

En el caso de que esté prevista una transfusión, se debe informar a los centros de transfusión de sangre de esta interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Si se requiere una transfusión de urgencia, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, conforme a las prácticas locales del banco de sangre.

Interferencia con la determinación de Respuesta Completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar, en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para la monitorización clínica de la proteína monoclonal endógena (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Esta interferencia puede tener impacto en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Excipientes

Cada vial de 5 ml y de 20 ml de DARZALEX contiene 0,4 mmol y 1,6 mmol (9,3 mg y 37,3 mg) de sodio, respectivamente. Los pacientes que sigan una dieta con control del sodio deben tener esto en cuenta.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

Como anticuerpo monoclonal IgG1k, es improbable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen vías de eliminación importantes. Por tanto, no se prevé que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten a la eliminación de daratumumab. Debido a la elevada afinidad a un epítipo único de la proteína CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Interferencia con la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (Prueba de Coombs Indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en los eritrocitos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluido el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada (ver sección “Advertencias y precauciones”). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de

JP

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAO. N° 13.168

daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotritol (DTT) u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT. De forma alternativa, puede considerarse también fenotipar o genotipar (ver sección "Advertencias y precauciones").



4833

#### Interferencia con los Ensayos de Electroforesis e Inmunofijación de Proteínas en Suero

Daratumumab se puede detectar en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para monitorizar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede inducir a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF de proteínas en suero en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con respuesta parcial muy buena persistente, se debe considerar otros métodos para evaluar la profundidad de respuesta.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y durante 3 meses después de finalizar el tratamiento.

##### Embarazo

No se dispone de datos en humanos ni en animales para valorar el riesgo del uso de daratumumab durante el embarazo. Se sabe que los anticuerpos monoclonales IgG1 atraviesan la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por consiguiente, daratumumab no se debe usar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si una paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar del posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si daratumumab se excreta en la leche materna humana o animal.

La IgG materna se excreta en la leche materna humana, pero no pasa a las circulaciones del neonato y del lactante en cantidades sustanciales debido a que se degrada en el tubo digestivo y no se absorbe.

No se conoce el efecto de daratumumab en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con DARZALEX tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

##### Fertilidad

No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de DARZALEX sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado cansancio en pacientes que usan daratumumab y esto se debe tener en cuenta cuando se conduzca o se utilicen máquinas.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de toxicología proceden de estudios con daratumumab en chimpancés y con un anticuerpo anti-CD38 sustitutivo en macacos de Java. No se han realizado pruebas de toxicidad crónica.

##### Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de daratumumab.

LP

### Toxicología para la reproducción

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos potenciales de daratumumab sobre la reproducción o el desarrollo.

### Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos potenciales sobre la fertilidad en machos o hembras.



4 8 3 | 3

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron RRI (48%); ver sección "Advertencias y precauciones". Otras reacciones adversas notificadas frecuentemente ( $\geq 20\%$ ) fueron cansancio (39%), fiebre (21%), tos (21%), náuseas (27%), dolor de espalda (23%), infección del tracto respiratorio superior (20%), anemia (27%), neutropenia (22%) y trombocitopenia (20%).

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX. Los datos reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron a 156 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario tratados con DARZALEX en dosis de 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3,3 meses, y la duración más larga del tratamiento fue de 20 meses.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan, según proceda, en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg**

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía**	Muy frecuentes	11	6*
	Infección del tracto respiratorio superior		20	1*
	Nasofaringitis		15	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuentes	27	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
	Linfopenia	Frecuentes	6	6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	15	1*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	12	1*
Trastornos vasculares	Hipertensión	Muy frecuentes	10	4*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy frecuentes	21	0
	Congestión nasal		17	0
	Disnea		15	1*
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes	27	0
	Diarrea		16	1*
	Estreñimiento		15	0
	Vómitos		13	0
Trastornos musculoesqueléticos y del	Dolor de espalda	Muy frecuentes	23	2*
	Artralgia		17	0

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

<b>tejido conjuntivo</b>	Dolor en las extremidades		15	1*
	Dolor torácico musculoesquelético		12	1*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Cansancio	Muy frecuentes	39	2*
	Fiebre		21	1*
	Escalofríos		10	1*
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Reacción relacionada con la infusión <sup>a</sup>	Muy frecuentes	48	3*



\* No de Grado 4

\*\* La neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobular

<sup>a</sup> Reacción relacionada con la infusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la infusión, ver más adelante.

### Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión incluyeron pero no está limitado a los siguientes múltiples términos de reacciones adversas: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de la garganta, disnea, náuseas ( $\geq 5\%$  en todos ellos), broncoespasmo (2,6%), hipertensión (1,3%) e hipoxia (1,3%).

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,5 horas (intervalo: de 0,02 a 9,3 horas). La mediana de la duración de la infusión para la primera, la segunda y subsiguientes perfusiones fue de 7,0; 4,6 y 3,4 horas respectivamente.

### Hemólisis

Hay un riesgo teórico de hemólisis. Se deberá realizar una monitorización continua de esta señal de seguridad en los estudios clínicos y en los datos de seguridad postcomercialización.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

## SOBREDOSIFICACIÓN

### Síntomas y signos

No se han registrado casos de sobredosis en estudios clínicos. En un estudio clínico se han administrado dosis de hasta 24 mg/kg por vía intravenosa.

### Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de daratumumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en los pacientes y debe instaurarse de inmediato el tratamiento sintomático apropiado.

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

SP

FARM. HUEI RING ISANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

## PRESENTACIÓN

5 ml de concentrado 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.

√ 20 ml de concentrado 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.

### Tras la dilución

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.

### **Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

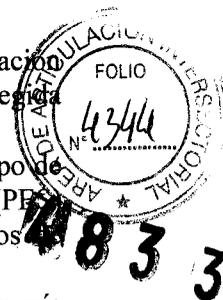
## PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

Preparar la solución para infusión utilizando una técnica aséptica tal y como se indica a continuación:

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX que se precisan y el número de viales necesarios de DARZALEX en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX sea entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas de otro tipo.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer un volumen de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa/envase de infusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9% (ver sección "Posología y modo de administración"). Las bolsas/envases de infusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asépticas apropiadas. Desechar la parte sobrante sin usar que quede en el vial.
- Invertir suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Antes de la administración, hacer una inspección visual de los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas sólidas y cambios de color. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas, entre translúcidas y blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, cambios de color o partículas extrañas.
- Como DARZALEX no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.

- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz. No congelar.
- Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando para ello un equipo de infusión con regulador de flujo y filtro incorporado estéril y apirógeno de polietersulfona (PE) con escasa fijación proteínica (tamaño de poro, 0,22 o 0,2 µm). Se deben usar equipos de administración de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX no se debe administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- No se debe conservar y reutilizar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.



## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 – C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

### DARZALEX 100 mg:

Elaborado por:

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

y/o

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

Empacado en  
Cilag A.G.  
Hochstrasse 201  
8200 Schaffhausen, Suiza

### DARZALEX 400 mg:

Elaborado por:

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

Empacado en  
Cilag A.G.  
Hochstrasse 201  
8200 Schaffhausen, Suiza

**Fecha de última revisión:**

FARM. HUEIPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**DARZALEX**

**DARATUMUMAB**

**100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml**

Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es DARZALEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir DARZALEX
3. Cómo se administra DARZALEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DARZALEX
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es DARZALEX y para qué se utiliza**

#### **Qué es DARZALEX**

DARZALEX es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo daratumumab. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados "anticuerpos monoclonales". Los anticuerpos monoclonales son proteínas cuya función es reconocer y unirse a dianas específicas del cuerpo. Daratumumab está diseñado para unirse a células cancerosas específicas del organismo, permitiendo al sistema inmunitario destruirlas.

#### **Para qué se utiliza DARZALEX**

DARZALEX se utiliza en adultos de 18 años de edad o más que padecen un tipo de cáncer denominado "mieloma múltiple". Se trata de un cáncer de la médula ósea. DARZALEX se utiliza si el cáncer no ha respondido, o ha reaparecido después de algunos tratamientos.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir DARZALEX**

#### **No debe recibir DARZALEX:**

- si es alérgico a daratumumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No debe recibir DARZALEX si usted cumple el criterio anterior. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a recibir DARZALEX.



14833

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a recibir DARZALEX:

#### *Reacciones relacionadas con la infusión*

DARZALEX se administra como infusión (goteo) en una vena. Antes y después de cada infusión de DARZALEX, se le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión (consulte el apartado «Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX» en la sección 3). Estas reacciones se pueden producir durante la infusión o en los tres días después de la infusión.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la infusión indicadas al comienzo de la sección 4.

Si presenta reacciones relacionadas con la infusión, es posible que necesite otros medicamentos o que sea necesario ralentizar o detener la infusión. La infusión se puede reanudar cuando estas reacciones desaparecen o mejoran.

Estas reacciones se producen sobre todo con la primera infusión. Si ya ha sufrido una reacción relacionada con la infusión, es menos probable que la vuelva a sufrir. Si sufre una reacción grave relacionada con la infusión, es posible que su médico decida no usar DARZALEX.

#### *Transfusiones de sangre*

Si necesita una transfusión de sangre, primero se le realizará un análisis de sangre para determinar su grupo sanguíneo. DARZALEX puede afectar a los resultados de este análisis de sangre. Indique a la persona que realice la prueba que está usando DARZALEX.

### **Niños y adolescentes**

No se debe administrar DARZALEX a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce cómo les afectará el medicamento.

### **Uso de DARZALEX con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas.

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir DARZALEX.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe de inmediato a su médico. Usted y su médico decidirán si el beneficio de recibir el medicamento es mayor que el riesgo para el feto.

### **Anticoncepción**

Las mujeres que reciban DARZALEX deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los tres meses siguientes al tratamiento.

### **Lactancia**

Usted y su médico decidirán si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé, ya que este medicamento puede pasar a la leche materna y se desconoce cómo puede afectar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede que sienta cansancio después de tomar DARZALEX lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

Q



### **DARZALEX contiene sodio**

Cada frasco de 5 ml de DARZALEX contiene 0,4 mmol (9,3 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta si usted sigue una dieta con control de sodio.

Cada frasco de 20 ml de DARZALEX contiene 1,6 mmol (37,3 mg) de sodio. Esto se debe tener en cuenta si usted sigue una dieta con control de sodio.

4833

### **3. Cómo se administra DARZALEX**

#### **Cantidad administrada**

Su médico calculará la dosis de DARZALEX en función de su peso corporal.

La dosis inicial habitual de DARZALEX es de 16 mg por kg de peso:

- se le administrará el medicamento una vez por semana durante las primeras 8 semanas
- posteriormente se le administrará una vez cada 2 semanas durante 16 semanas
- posteriormente se le administrará una vez cada 4 semanas

#### **Cómo se administra el medicamento**

Un médico o enfermero le administrarán DARZALEX. Se administra como goteo en una vena (“infusión intravenosa”) durante varias horas.

#### **Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX**

Es posible que se le administren medicamentos para disminuir las probabilidades de que contraiga herpes zóster.

Antes de cada infusión de DARZALEX le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión. Estos pueden incluir:

- medicamentos para tratar las reacciones alérgicas (antihistamínicos)
- medicamentos para tratar la inflamación (corticosteroides)
- medicamentos para tratar la fiebre (como el paracetamol)

Después de cada infusión de DARZALEX le administrarán medicamentos (como corticosteroides) para disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión.

#### **Personas con problemas respiratorios**

Si tiene problemas respiratorios, tales como asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), le administrarán medicamentos inhalados que ayudan a tratar los problemas respiratorios:

- medicamentos para mantener abiertas las vías respiratorias de los pulmones (broncodilatadores)
- medicamentos para reducir la inflamación e irritación de los pulmones (corticosteroides)

#### **Si recibe más DARZALEX del que debe**

El médico o el enfermero le administrarán este medicamento. En el improbable caso de que se le administre una cantidad excesiva (sobredosis), su médico comprobará si presenta efectos adversos.

#### **Si olvidó su cita para recibir DARZALEX**

Es muy importante que acuda a todas sus citas para asegurarse de que el tratamiento funcione. Si olvida una cita, pida otra lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



48313

**Reacciones relacionadas con la infusión**

Informe inmediatamente a su médico si durante la infusión o en los 3 días siguientes a ésta presenta alguno de los signos de una reacción relacionada con la infusión que se indican a continuación. Si es posible que necesite otros medicamentos o que sea necesario ralentizar o detener la infusión.

Las siguientes reacciones son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- escalofríos
- dolor de garganta, tos
- sentirse enfermo (náuseas)
- picor, moqueo o congestión nasal
- dificultad para respirar u otros problemas al respirar

Si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la infusión anteriormente mencionadas, informe a su médico de inmediato.

**Otros efectos adversos**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre
- pérdida apetito
- sensación de mucho cansancio
- diarrea, estreñimiento, vómitos
- dolor de cabeza
- dolor en la espalda, las articulaciones, el pecho, los brazos o las piernas
- infección pulmonar (neumonía)
- infección de las vías respiratorias, como la nariz, los senos o la garganta
- número bajo de glóbulos rojos, los cuales transportan oxígeno en la sangre (anemia)
- número bajo de glóbulos blancos, los cuales ayudan a combatir las infecciones (neutropenia, linfopenia)
- número bajo de un tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas, las cuales ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia)

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de DARZALEX**

DARZALEX se conservará en el hospital o clínica.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario se deshará de los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Handwritten mark resembling a stylized 'S' or 'R'.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de DARZALEX

- El principio activo es daratumumab. Un ml de concentrado contiene 20 mg de daratumumab. Cada frasco de 5 ml de concentrado contiene 100 mg de daratumumab. Cada frasco de 20 ml de concentrado contiene 400 mg de daratumumab.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (consulte «DARZALEX contiene sodio» en la sección 2).

### Aspecto del producto y contenido del envase

DARZALEX es un concentrado para solución para infusión y se presenta como un líquido entre incoloro y amarillo.

DARZALEX se suministra en una caja que contiene 1 frasco de vidrio.

### Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

Preparar la solución para infusión utilizando una técnica aséptica tal y como se indica a continuación:

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX que se precisan y el número de frascos necesarios de DARZALEX en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX sea entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas de otro tipo.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer un volumen de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa/envase de infusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9% (ver sección "Posología y forma de administración"). Las bolsas/envases de infusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asépticas apropiadas. Desechar la parte sobrante sin usar que quede en el frasco.
- Invertir suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Antes de la administración, hacer una inspección visual de los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas sólidas y cambios de color. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas, entre translúcidas y blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, cambios de color o partículas extrañas.
- Como DARZALEX no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz. No congelar.
- Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando para ello un equipo de infusión con regulador de flujo y filtro incorporado estéril y apirógeno de polietersulfona (PES) con escasa fijación proteínica (tamaño de poro, 0,22 o 0,2 µm). Se deben usar equipos de administración de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX no se debe administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- No se debe conservar y reutilizar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

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](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp)  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234



Este producto está bajo el programa médico Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de pacientes

**Centro de atención al cliente:**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 0800-122-0238

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Importado por: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 – C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ARGENTINA

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica.

DARZALEX 100 mg:

Elaborado por:

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

y/o

Cilag A.G.

Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza

Empacado en

Cilag A.G.

Hochstrasse 201

8200 Schaffhausen, Suiza

DARZALEX 400 mg:

Elaborado por:

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

Empacado en

Cilag A.G.

Hochstrasse 201

8200 Schaffhausen, Suiza

**Fecha de última revisión:**

JP

FARM. HUENPING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**PROYECTO DE ROTULO**  
**Envase primario**

4833

**DARZALEX**  
**DARATUMUMAB 100 mg/5 ml**  
Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Diluir antes de usar

Vial de dosis única de 100 mg/5 ml.

Conservar en un refrigerador a 2°C a 8°C.

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

4833

**PROYECTO DE ROTULO**

**Envase primario**

---

**DARZALEX**

**DARATUMUMAB 400 mg/20 ml**

Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Diluir antes de usar

Vial de dosis única de 400 mg/20 ml.

Conservar en un refrigerador a 2°C a 8°C.

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

**PROYECTO DE ROTULO**  
**Envase secundario**

48313

**DARZALEX**  
**DARATUMUMAB 100 mg/5 ml**  
Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Diluir antes de usar

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada vial de uso único de 5 ml contiene:

Daratumumab                      100    mg

**Excipientes:**

ácido acético glacial (0,9 mg.), manitol (127,5 mg.), polisorbato 20 (2 mg.), acetato sódico trihidratado (14,8 mg.), cloruro de sodio (17,5 mg.) y agua para inyectables c.s.

**Presentación:** vial de dosis única de 100 mg/5 ml.

**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.

**Condiciones de Almacenamiento:**

Conservar en un refrigerador a 2°C a 8°C.

No congelar. No agitar. Proteger de la luz. Este producto no contiene ningún conservante.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

000964

4 8 3 3

Elaborado por:

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

y/o

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

Empacado en:

Cilag A.G.  
Hochstrasse 201  
8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

SP

483/3

**PROYECTO DE ROTULO****Envase secundario****DARZALEX****DARATUMUMAB 400 mg/20 ml**

Concentrado para solución para infusión

**AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Diluir antes de usar

**FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA**

Cada vial de uso único de 20 ml contiene:

Daratumumab                      400    mg

**Excipientes:**

ácido acético glacial (3,7 mg.), manitol (510 mg.), polisorbato 20 (8 mg.), acetato sódico trihidratado (59,3 mg.), cloruro de sodio (70,1 mg.) y agua para inyectables c.s.

**Presentación:** vial de dosis única de 400 mg/20 ml.**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.**Condiciones de Almacenamiento:**

Conservar en un refrigerador a 2°C a 8°C.

No congelar. No agitar. Proteger de la luz. Este producto no contiene ningún conservante.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

000970

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado por:

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

Empacado en:

Cilag A.G.  
Hochstrasse 201  
8200 Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,  
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires  
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

LP



4 8 3 / 3

**PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD**

**DARZALEX (DARATUMUMAB)**

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>1</b>	Prevalencia de la enfermedad	Pag. 2
<b>2</b>	Indicaciones del producto	Pag. 2
<b>3</b>	Formulario para el Registro de pacientes tratados con el medicamento	Anexo A
<b>4</b>	Formulario para la recopilación de reacciones adversas	Anexo A
<b>5</b>	Resumen del prospecto destinado a los profesionales	Pag. 2
<b>6</b>	Guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para pacientes y para aquellos que los asistan.	Pag. 2
<b>7</b>	Consentimiento informado por escrito acorde con la Ley de Derecho de Paciente	Anexo B
<b>8</b>	Resumen de los beneficios para el paciente y riesgos	Pag. 3
<b>9</b>	Plan de Gestión de Riesgos	Anexo C

SP

FARM. HUEI PING TSANG  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 APODERADA  
 MAT. NAC. N° 13.168



## 1. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD

Ver en ANEXO C el documento “Plan de Gestión de Riesgos” Punto 2.1.1 – Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población destinataria.

48313

## 2. INDICACIONES DEL PRODUCTO

Se detallan las indicaciones del prospecto propuesto:

DARZALEX está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluido un inhibidor de proteosoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doblemente refractarios a un IP y un agente inmunomodulador.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada en base a la tasa de respuesta [ver *Estudios Clínicos*]. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción de beneficios clínicos en ensayos de confirmación.

## 3. FORMULARIO PARA EL REGISTRO DE PACIENTES TRATADOS CON EL MEDICAMENTO.

## 4. FORMULARIO PARA LA RECOPIACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.

Se adjunta en el Anexo A “FORMULARIO DE REGISTRO PARA PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DARZALEX” que incluye también el “FORMULARIO DE REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS”.

## 5. RESUMEN DEL PROSPECTO DESTINADO A LOS PROFESIONALES

No Aplicable. Se distribuirá el prospecto para profesionales completo.

## 6. GUÍA DE MANEJO DE LA MEDICACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD, PARA PACIENTES Y PARA AQUELLOS QUE LOS ASISTAN.

Se detalla en el prospecto profesional propuesto y el prospecto de información para pacientes propuesto.

## 7. CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO ACORDE CON LA LEY DE DERECHO DE PACIENTE

Se adjunta en el Anexo B.



## 8. RESUMEN DE LOS BENEFICIOS PARA EL PACIENTE Y RIESGOS

El mieloma múltiple es una enfermedad genéticamente heterogénea, y la condición finalmente progresa aún cuando el tratamiento inicial fue efectivo. Aunque se han hecho enormes progresos en la gestión del mieloma múltiple, aún continúa siendo una enfermedad incurable.

### 8.1. Necesidad médica no satisfecha

Para los pacientes con mieloma múltiple que fueron fuertemente tratados y refractarios a terapias aprobadas, siguen siendo limitadas las opciones de tratamiento después de que la enfermedad ha recaído dos o más veces. La OS mediana de pacientes que fueron refractarios al bortezomib y refractarios o intolerantes a un IMiD es sólo de 8-9 meses, a pesar del uso de una variedad de terapias agresivas (generalmente multifármaco) (Kumar 2012, Usmani 2015)<sup>1,2</sup>

La gran mayoría de las opciones de tratamiento de primera línea y recurrente incluyen PI o IMiD. Después de la recaída, los pacientes generalmente continúan recibiendo varias combinaciones de las mismas modalidades de tratamiento que ya fallaron (p.ej. PI y/o IMiD). Por ejemplo, recientemente los tratamientos aprobados como el carfilzomib (aprobado en los EUA) y la pomalidomida sólo representan modificaciones sobre los PI o IMiD existentes, más que una terapia verdaderamente nueva. Dada la heterogeneidad clonal del mieloma múltiple, la exposición repetida a tratamientos con el mismo mecanismo de acción es cada vez menos y menos efectiva. Se necesitan urgentemente nuevas terapias con diferentes mecanismos de acción para cumplir con esta necesidad médica no satisfecha.

### 8.2. Beneficios del daratumumab en mieloma múltiple recurrente y refractario

El daratumumab es un mAB IgG1 humano primero en su clase con un mecanismo de acción que es completamente distinto de cualquier otro tratamiento anti-mieloma disponible. Los datos de los estudios clave MMY2002 y GEN501 demuestran que el tratamiento con daratumumab resulta en tasas de respuesta general convincentes y profundidad de respuesta sin precedente, y se espera prolongar la supervivencia general.

Entre la población fuertemente pre-tratada de sujetos en el Estudio MMY2002; la monoterapia de daratumumab con 16 mg/kg alcanzó una ORR de 29%. Los datos de respuesta se respaldan mediante el Estudio GEN501, que tuvo una ORR de 36% entre sujetos tratados con 16 mg/kg de daratumumab. La integración de datos del Estudio MMY2002 y la Parte 2 del Estudio GEN501 resultó en una ORR del 31% con duración de la respuesta de 7.6 meses.

De particular interés, la respuesta fue independiente de la terapia previa particular recibida, e independiente del número de líneas previas. Vale la pena destacar que un



número sustancial de sujetos en el Estudio MMY2002 y el Estudio GEN501 ya eran refractarios a la pomalidomida, aprobada en los EUA y la UE en el 2013 y al carfilzomib aprobado en los EUA en el 2012. En la población de eficacia integrada, sin importar si los sujetos eran refractarios a pomalidomida (82/148) o al carfilzomib (58/148), la ORR fue de 29% en estos subgrupos, similar a la población general.

La tasa de VGPR publicada para carfilzomib o pomalidomida+dexametasona es del 5% al 6% (San Miguel 2013; Siegel 2012)<sup>3,4</sup> y para la pomalidomida sola es del 0% (Pomalyst USPI)<sup>5</sup>. En contraste, la profundidad de respuesta (VGPR o mejor) inducida mediante daratumumab a lo largo del Estudio MMY2002 y el Estudio GEN501 es del 11% y no tiene precedente para un agente único en esta población altamente refractaria. Esto representa 3 CR rigurosos, 2 CR y 12 VGPR observados a lo largo de ambos estudios. La profundidad de la respuesta demuestra que el daratumumab es distinto de las terapias existentes y proporciona una opción de tratamiento que se espera se traduzca en un resultado a largo plazo mejorado.

Un número de estudios de datos del mundo real (RWD) mostraron que la supervivencia general mediana para pacientes con mieloma múltiple recurrente y refractario de los que la terapia previa incluyó un inhibidor de proteosoma y un agente inmunomodulador es de 8 a 9 meses (Kumar 2012, Usmani 2015)<sup>1,3</sup>. Para los pacientes que fueron refractarios a al menos 3 de los PI e IMiD comunes (bortezomib, lenalidomida, carfilzomib o pomalidomida), la OS mediana fue de sólo 5 meses (Usmani 2015)<sup>3</sup>. En contraste, los datos supervivencia actualizados del Estudio MMY2002 y el Estudio GEN501 demostraron una OS mediana de 19.9 meses después de una duración mediana de seguimiento de 14.8 meses.

Los resultados del estudio para daratumumab son convincentes en el contexto de los datos publicados para otros agentes anti-mieloma y RWD, que indican una corta supervivencia de aproximadamente 6 a 9 meses para poblaciones de pacientes similares a aquellos en el Estudio MMY2002 y el Estudio GEN501. Junto con los datos que respaldan la habilidad de diferenciación del daratumumab para inducir depuración completa o casi completa de la médula ósea del clon de células plasmáticas malignas, el daratumumab es distinto de las terapias existentes y proporciona una opción de tratamiento que proporciona un beneficio de supervivencia.

Cabe resaltar que la eficacia del daratumumab se ha alcanzado con el uso reducido de esteroides, que se requiere sólo para profilaxis pre- y post-perfusión, mientras que se requiere una dosificación regular con dexametasona (40 mg/semana) se requiere como parte de la terapia IMiD (pomalidomida).

### 8.3. Riesgos del daratumumab en mieloma múltiple recurrente y refractario

El perfil de seguridad después del tratamiento con monoterapia de daratumumab es considerablemente menos tóxico que otros tratamientos anti-mieloma aprobados. No se identificaron resultados de seguridad dependientes de la dosis o exposición. Los efectos



secundarios fueron clínicamente manejables; el motivo más común por el que los sujetos descontinuaran el estudio fue por progresión de la enfermedad más que falta de tolerabilidad

4831

Las discontinuaciones del tratamiento debido a TEAE fueron bajas. Un total de 6 sujetos (4%) en el grupo de 16 mg/kg descontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos. Además, ninguno de los sujetos discontinuó el tratamiento debido a un TEAE considerado por el investigador como relacionado con el daratumumab.

Los TEAE más comunes en el grupo de 16 mg/kg ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, náusea, anemia, neutropenia, dolor de espalda, trombocitopenia y tos. La mayoría fueron Grado 1 y Grado 2. Los TEAE Grado 3 o 4 reportados con mayor frecuencia ( $>5\%$ ) fueron anemia, trombocitopenia y neutropenia. Sin embargo, esto no resultó en la discontinuación del tratamiento. Tres (3) sujetos (2%, todos en el grupo de 16 mg/kg) murieron debido a los eventos adversos, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el daratumumab.

Las reacciones relacionadas con la perfusión (IRR) fueron el principal resultado de seguridad y se reportaron en aproximadamente la mitad de los sujetos. El riesgo fue el más alto durante la primera perfusión, muy pocas IRR se presentaron después de la segunda perfusión. Los sujetos que no experimentaron IRR pronto durante el tratamiento tenían poca probabilidad de desarrollarlas después. Además, la mayoría de los sujetos tuvieron IRR sólo una vez y no experimentaron IRR con infusiones subsecuentes. Casi todas las IRR fueron Grado 1 o Grado 2 y ninguno llevó a la discontinuación del tratamiento con 16 mg/kg. Las reacciones relacionadas con la perfusión se manejan clínicamente con medicaciones pre y post-perfusión con 16 mg/kg. Las reacciones relacionadas con la perfusión se manejan clínicamente con medicaciones pre- y post-perfusión e interrumpir la perfusión debe presentar una reacción.

Las infecciones Grado 3 o 4 ocurrieron en una tasa menor (10%) después del tratamiento con daratumumab comparado con otros tratamientos anti-mieloma (30% con pomalidomida + dexametasona [San Miguel 2013]<sup>3</sup> y 14% con carfilzomib [Siegel 2012])<sup>4</sup>. El riesgo de infección no incrementó con el tiempo. Esto es particularmente notorio dado que los conteos absolutos de las células NK en la sangre periférica y la médula ósea disminuyen después del tratamiento con daratumumab.

48 Ningún sujeto tratado con monoterapia de daratumumab reportó neutropenia febril o sepsis neutropénica. Se reportó neutropenia Grado 3 o 4 para el 12% de los sujetos que recibieron 16 mg/kg de daratumumab, comparado con el 48% de los sujetos que recibieron pomalidomida + dexametasona (San Miguel 2013)<sup>3</sup>. Además, el uso del apoyo del factor de crecimiento fue bajo (6% de los sujetos que recibieron 16 mg/kg de daratumumab contra 43% a 58% de sujetos que recibieron pomalidomida + dexametasona (San Miguel 2013; Revisión médica de la FDA)<sup>3,6</sup>



48313

Los glóbulos rojos y las plaquetas expresan niveles bajos de CD38. La anemia y trombocitopenia fueron TEAE comunes Grado 3 y Grado 4. Una revisión completa del evento adverso y los datos de laboratorio demostraron que una duración más larga de tratamiento no resultó en una mayor toxicidad en términos de los eventos de anemia o trombocitopenia Grado 3 o 4, y la gran mayoría de los TEAE de anemia y trombocitopenia Grado 3 o 4 se observaron en sujetos que no estaban respondiendo al tratamiento. Esto sugiere que estas toxicidades hematológicas de alto grado resultan de la progresión de la enfermedad, más que del tratamiento de daratumumab.

Una situación notable en pacientes que han sido expuestos al daratumumab ha sido la interferencia con la prueba de Coomb indirecta. Esto es debido al hecho de que el CD38 se expresa débilmente en los eritrocitos. La consecuencia es que la prueba de Coomb indirecta se volverá positiva para panaglutinación para pacientes que tienen daratumumab en su suero. Esto es un fenómeno de laboratorio y requiere la atención del médico y el banco de sangre. Sin embargo, durante los estudios clínicos antes mencionados, no ha habido ninguna consecuencia para los sujetos tratados. Específicamente, no hubo incremento en el riesgo de reacciones relacionadas con la transfusión o hemólisis. No se afecta la determinación de un ABO del paciente y el tipo de Rh. El 29% de los sujetos recibieron transfusiones de RBC (16 mg/kg población de seguridad integrada); no se reportaron reacciones a la transfusión. En el caso de una transfusión planeada, se debe notificar de esta interferencia a los centros de transfusión sanguínea con prueba serológica. Este riesgo se mitiga mediante una advertencia clara en la etiqueta con respecto a la interferencia potencial, la distribución de tarjetas de alerta del paciente y actividades de educación para los bancos de sangre proveedores del cuidado de la salud.

#### 8.4. Conclusión sobre evaluación beneficio/riesgo

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal anti-CD39 humano que proporciona un mecanismo completamente nuevo de acción para el tratamiento de mieloma múltiple. Se ha demostrado actividad clínica robusta con una profundidad de respuesta sin precedente en una población de pacientes que no tienen más opciones del tratamiento.

El principal resultado de seguridad es la reacción relacionada con la perfusión. No se ha identificado toxicidad orgánica. El perfil de seguridad es favorable para mieloma múltiple recurrente y refractario, donde los pacientes a menudo son frágiles después de una multitud de terapias previas y sufren de mielosupresión inducida por el fármaco o relacionada con la enfermedad.

Los datos proporcionados en esta presentación establecen un beneficio/riesgo positivo para el uso de daratumumab en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario. Por lo tanto, con un programa de desarrollo en proceso completo que incluye cinco ensayos clínicos Fase 3 y la generación de datos de seguridad adicionales de un programa de acceso temprano en la población meta, la Compañía cree que se cumplió con los criterios para obtener una aprobación condicional.



48313

**INSTRUCTIVO:**

Estimado Doctor/a: Con la finalidad de cumplimentar el requerimiento de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), el presente formulario deberá ser completado para permitir monitorear los pacientes en tratamiento con DARZALEX®. Agradecemos su colaboración completando todos los datos e incluyendo copia de este formulario en la Historia Clínica del paciente.

MEDICO TRATANTE			
NOMBRE Y APELLIDO			
MATRICULA N°			
INSTITUCIÓN / HOSPITAL		TELEFONO	

DATOS DEL PACIENTE			
INICIALES			EDAD
SEXO	masculino <input type="radio"/> femenino <input type="radio"/>		
ANTECEDENTES PERSONALES			
MEDICACION CONCOMITANTE	fármaco	dosis/día	fármaco
FECHA DEL DIAGNOSTICO DE LA PATOLOGIA A TRATAR	____/____/____		
FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO CON DARZALEX®	____/____/____		

ENFERMEDAD EN TRATAMIENTO CON DARZALEX (indique la enfermedad a tratar)	
	CUMPLE CON LA INDICACIÓN APROBADA
Pacientes que recibieron al menos 3 tratamientos previos	SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Pacientes que son doble refractarios /recaídos a inmunomoduladores (IMiDs) e inhibidores de protosoma (IPs)	SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>

RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
indicar la evolución del paciente según alguno de los siguientes criterios: NO EVALUABLE / RESPUESTA COMPLETA / RESPUESTA PARCIAL / MUERTE			
1er trimestre		2do trimestre	
3er trimestre		4to trimestre	

En el caso de Eventos Adversos observados durante el tratamiento con DARZALEX, los mismos deberán ser reportados al SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA de la ANMAT, los mismos deberán ser reportados al SNFVG a través del reporte on-line en la página wweb de dicho organismo, en el siguiente link:  
[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)  
 y al Laboratorio Janssen - Departamento Médico - 0800 122 0238.  
 En la página siguiente encontrará el Formulario de Reporte de Eventos Adversos con los datos que deberán estar disponibles para efectuar el mismo.

HP



## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Lea detenidamente cada uno de los siguientes puntos, y firme el consentimiento informado si ha entendido completamente todos los puntos y acepta seguir las instrucciones de su médico.

No firme el consentimiento informado ni comience el tratamiento con DARZALEX® (daratumumab) si hay algo que no entiende sobre la información que ha recibido acerca del uso de este medicamento.

El medicamento **DARZALEX®** (daratumumab) se utiliza para tratar pacientes adultos con Mieloma Múltiple. El tratamiento con **DARZALEX®** debe ser iniciado y supervisado por su médico especialista.

DARZALEX pertenece a un grupo de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades poco frecuentes y serias, y ha sido aprobado por la ANMAT mediante disposición N° XXXX-XX.

### RESUMEN DE LOS BENEFICIOS ESPERADOS

**DARZALEX®** es un fármaco que se une a una proteína en la superficie de la célula (CD38) que se encuentra aumentada en las células malignas del mieloma. Esta unión genera diferentes mecanismos de acción eficaces que eliminan las células malignas.

La efectividad de la utilización de **DARZALEX®** en mieloma múltiple fue observada de manera consistente en todos los estudios clínicos realizados para evaluar el medicamento. **DARZALEX®** demostró ser beneficioso en un porcentaje significativo de los pacientes que participaron en dichos estudios clínicos, tal como hacer que la enfermedad mejore y se mantenga controlada por lo menos durante algún tiempo, sin que ello implique la curación de la misma. Se ha demostrado una respuesta y sobrevida más prolongada en pacientes que habían fracasado a varios tratamientos previos.

### DETALLES DEL TRATAMIENTO

Este tratamiento le ha sido indicado por su médico para la enfermedad que Ud. padece, dado que no ha respondido a otros tipos de quimioterapia o tratamientos y es una opción terapéutica apropiada en esta etapa de su enfermedad.

**DARZALEX®** debe aplicarse en forma endovenosa a una dosis de 16 mg/kg de peso siguiendo un esquema de dosificación semanal. Ud. recibirá una aplicación por semana durante las primeras 8 semanas, luego cada 2 semanas durante 16 semanas y luego una dosis cada 4 semanas. Sin embargo, si Ud. desarrolla ciertos efectos secundarios graves, el médico puede decidir retrasar o suspender el tratamiento.

Usted debe consultar con su médico tratante acerca del uso, administración y sobre toda otra información relativa a los efectos secundarios de este medicamento.

### RESUMEN DE CUESTIONES DE SEGURIDAD

Como todos los medicamentos, **DARZALEX®** puede producir efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los sufren. Un resumen detallado sobre cómo utilizar este medicamento, sus riesgos y las recomendaciones para minimizarlos se encuentra en el prospecto del medicamento que se proporciona a los pacientes, médicos, farmacéuticos y otros profesionales de la salud.

Usted podrá consultar a los teléfonos indicados debajo por cualquier evento médico que usted pudiera presentar durante y con posterioridad a la administración del medicamento en cuestión.

Los eventos adversos más frecuentes que afectaron a uno de cada 2 a 3 pacientes que recibieron el tratamiento en los estudios clínicos han sido los relacionados a la infusión endovenosa. Cabe destacar que ninguno fue grave y en su gran mayoría se presentaron durante la primera infusión de la medicación.

**PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**



**4833**

<b>Titular de Registro de Autorización y Comercialización (TARC)</b>	
Nombre o razón social: <i>Janssen Cilag Farmacéutica SA</i>	
Número de legajo:	7034
Domicilio legal: Mendoza 1259	
Teléfono/Fax: 4789-7200/ 4789-7235	
<b>Responsable de Farmacovigilancia (RFV)</b>	
Nombre: Rosana Santini	
Teléfono de contacto: 4789-7246	
Dirección de correo electrónico: rsantin2@its.jnj.com	

<b>Plan de Gestión de Riesgos (PGR)</b>	
<b>1. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO</b>	
Especialidad medicinal/Nombre Comercial	Darzalex®
Ingrediente farmacéutico activo	daratumumab
Forma Farmacéutica y concentración	Concentrado para solución para infusión Disponible en las siguientes concentraciones: 100 mg/5 ml (20 mg/ml) en un vial de dosis única. 400 mg/20 ml (20 mg/ml) en un vial de dosis única
Fecha y País de Primer Lanzamiento	Primer registro a nivel mundial: aprobado en Estados Unidos con fecha 16-Nov-2015.
Fecha de Aprobación de registro en EMA	20-May-2016
Países en los que se comercializa actualmente:	Estados Unidos, Alemania y Francia.
Fecha presentación PGR:	Version 1.0, 29-Feb-2016 / Version 2.0, 27-Jul-2016)
PGR principal / PGR local Versión número:	EDMS-ERI-95484134, versión 1.0 /versión local 2.0 2016
Indicación(es) aprobada y/o propuesta	DARZALEX está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluido un inhibidor de proteosoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doblemente refractarios a un IP y un agente inmunomodulador.

<b>2- PLAN DE FARMACOVIGILANCIA</b>	
2.a.- Resumen de problemas de seguridad: Riesgos identificados importantes/potenciales importantes / información faltante	
<b>Riesgos identificados importantes:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones relacionadas a la infusión</li> <li>• Interferencia en la tipificación de la sangre (antígeno menor) (prueba positiva de Coombs indirecta)</li> </ul>
<b>Riesgos potenciales importantes:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones</li> <li>• Disminución prolongada de células NK</li> </ul>
<b>Información faltante:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exposición durante el embarazo</li> <li>• Exposición durante la lactancia</li> <li>• Efectos en la fertilidad</li> <li>• Uso en población pediátricos</li> <li>• Uso en pacientes con deterioro hepático moderado o severo</li> <li>• Uso a largo plazo (&gt;2 años)</li> </ul>

UP

## 2.b.- PRACTICAS DE FARMACOVIGILANCIA DE RUTINA EN JANSSEN



### Objetivo:

El objetivo del programa habitual de farmacovigilancia conducido por el Departamento de Seguridad Médica Global (GMS) es revisar sistemáticamente los datos post-comercialización y la seguridad de los estudios clínicos de las múltiples fuentes para detectar y evaluar cambios sugestivos sobre nuevas consideraciones de seguridad.

La detección temprana de señales de seguridad le permite a JANSSEN-CILAG desarrollar e implementar las estrategias adecuadas para el manejo del riesgo.

Las prácticas estandar de farmacovigilancia incluyen lo siguiente:

- Revisiones en tiempo real de los casos únicos.
- Revisiones programadas de datos agregados del SCEPTRE, un componente del Sistema de Seguridad Mundial del GMS para identificar los cambios relevantes al informar la frecuencia o modelos de EAs
- Revisiones agregadas, en intervalos pre-especificados, de casos de EAs asociados a quejas de calidad, para identificar las señales de seguridad relacionadas a la calidad del producto y la manufactura.
- Búsqueda de datos, a intervalos regulares, en bases de datos regulatorias tales como el Sistema de Informes de Eventos Adversos de la FDA de los Estados Unidos (AERS, /Sistema Espontaneo de Informes (SRS, en ingles) y la Vigibase de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para identificar EAs de interes informados desproporcionadamente para los productos de JANSSEN-CILAG relativos a otros productos en la base de datos.
- Revisión de rutina de resultados de estudios clínicos durante el desarrollo clínico y de post-comercialización. Tanto los informes confirmados y no confirmados medicamento se incluyen en estas revisiones.

### Fuentes de datos

#### a. SCEPTRE

Esta base de datos contiene información de EA recibida por JANSSEN-CILAG de multiples fuentes, incluyendo médicos, literatura médica y científica, autoridades de la salud, y consumidores.

Los eventos serios informados de los estudios clínicos también ingresan en el SCEPTRE. Esta base de datos contiene la más completa y actual información sobre productos JANSSEN-CILAG . Los informes individuales se revisan tan pronto la información está disponible, y se realiza la consiguiente investigación para recoger datos relevantes

#### b. Base de datos FDA AERS/SRS

Esta base de datos contiene toda la información de EA reportada a la FDA sobre productos aprobados para la comercialización en los EUA. Esto incluye todos los informes de EA según las reglamentaciones de los EUA, los informes espontáneos de los EUA recibidos directamente de los medicos o consumidores, informes serios e inesperados del exterior de EUA, (donde el prospecto de los EUA es la información de seguridad usada para determinar la expectativa). Esta base de datos se usa, a menos que se especifique de otro modo, para investigación en intervalos definidos para detectar desproporcionalidades. Los casos narrativos de EA no estan directamente disponibles para el JANSSEN-CILAG pero pueden ordenarse en forma separada (como informes MedWatch).

#### c. Vigibase de la OMS

Esta es la base datos regulatoria mas grande y contiene todos los informes de EA de las autoridades de la salud nacionales de los países miembros. Los cinco contribuyentes mas importantes por volumen de informes son los Estados Unidos, el Reino Unido, Alemania, Australia y Canada. Esta es la base de datos estándar investigada en intervalos definidos usando herramientas de la búsqueda de datos para los productos comercializados exclusivamente fuera de los Estados Unidos a menos que se especifique de otro modo. No hay casos narrativos disponibles para la Vigibase.

### Métodos de Vigilancia

a. Los reportes estandarizados y validados detectan cambios de intervalo en la frecuencia de informes, la información relativa, y los modelos de reporte de drogas de JANSSEN-CILAG contenidas en la base de datos SCEPTRE

b. Se usa un acercamiento de desproporcionalidad de lote interno para identificar los informes de EA relacionados a drogas de JANSSEN-CILAG contenidas en el SCEPTRE.

c. Los metodos estadisticos tales como el promedio de informe proporcional (PRR) y los puntajes de la media geometrica empirica Bayes (EBGM) detectan EAs que se reportan en forma desproporcionada con el producto de la compañía cuando se compara a todas las otras drogas en la base de datos de la FDA AERS/SRS o la Vigibase de la OMS.

d. La serie de casos se construyen para caracterizar los eventos bajo escrutinio utilizando SCEPTRE y metodos descriptivos epidemiologicos incluyendo definición del caso

e. Interpretacion de los hallazgos incorpora metodos basdos en estadistica y juicio medico clinico.

FARM. HUIEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



### Plan Operativo

La vigilancia de rutina incluye los siguientes pasos:

- a. La coordinación de la revisión de vigilancia generalmente se sincroniza con la preparación de los PSURs.
- b. Señales identificadas durante la revisión de vigilancia se evalúan además en informes de revisión del tema.
- c. Los hallazgos se discuten con el médico de la GSM y otros grupos funcionales dentro de la GSM, y se hacen recomendaciones sobre más evaluaciones y/o acciones. Si la señal original no está confirmada como un problema de seguridad, la vigilancia de rutina actual puede ser la acción recomendada. Si la señal de seguridad es consistente con el problema de seguridad, se pueden incluir más evaluaciones/acciones, pero no limitándose a estudios clínicos o epidemiológicos, o revisión del la base de datos central de la compañía.
- d. Los hallazgos relacionados con el lote se comunican al Departamento de Reclamo de Vigilancia de JANSSEN-CILAG.

4873

### Plan de Farmacovigilancia en Latinoamérica Sur

El departamento de Farmacovigilancia de Janssen Cilag Latinoamérica Sur cuenta con una personal idóneos en farmacovigilancia (LSO, Local Safety Officer) y un back-up (Local Safety Designee), ambos certificados en los procedimientos globales de Farmacovigilancia de la compañía. El LSO es la persona que también cumple funciones de enlace entre el Departamento de Farmacovigilancia y las Autoridades Regulatorias.

Todos los procesos que se realizan en el área de Farmacovigilancia están documentados mediante procedimientos operativos escritos (POE o SOP), y el personal relacionado con cada procedimiento es entrenado debidamente en las POEs que involucran su función.

### RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS

#### a) Recepción de eventos adversos

Los eventos adversos espontáneos son recibidos mediante diferentes fuentes, se detallan a continuación:

- **Por teléfono;** mediante el call-center todos los llamados son ingresados a una base de datos, las personas encargadas de atender las llamadas están entrenadas para reconocer eventos adversos de los productos. Janssen Cilag cuenta con un número de contacto gratuito (0800). Los teléfonos figuran en todos los materiales promocionales para médicos como para los representantes médicos.

Por otro lado el personal que atiende las llamadas del conmutador central está entrenado para comunicar inmediatamente al Call Center de Janssen Cilag Farmacéutica S.A., antes de las 24hs de tratarse de otras consultas médicas, incluyendo eventos adversos.

- **Por e-mail;** las personas del call-center también reciben consultas por e-mail, las mismas pueden proceder de la página oficial de la compañía, [www.janssen.com](http://www.janssen.com) o contacto directo con CoE SA (call-center de Janssen Cilag). Tanto el e-mail como la dirección de la página figuran en todos los materiales promocionales para médicos como para los representantes médicos.
- **Mediante la Fuerza de Ventas:** todos los representantes médicos son entrenados periódicamente en el reporte de eventos adversos. Todas las consultas y/o eventos adversos son enviadas al responsable de Farmacovigilancia de la compañía (LSO, -Local Safety Officer).
- **Personalmente;** los representantes médicos cuentan con un formulario para recolección de eventos adversos que puede ser entregado personalmente o enviado por fax.

La forma de contacto de los pacientes es telefónicamente, por e-mail o a través de la página oficial de la compañía.

#### b) Procesamiento y presentación a las Autoridades Regulatorias de los eventos adversos.

Todos los eventos adversos recibidos por cualquiera de las fuentes mencionadas son procesados de acuerdo a procedimientos estándares (POE) por profesionales de la salud, quienes realizan la valoración de seriedad.

Los mismos son enviados al área global de Farmacovigilancia (GMS, Global Medical Safety de J&J Pharmaceutical Research & Development) en menos de 5 días, quien analiza sistemáticamente la seguridad de los productos.

Por otro lado, se notifican los eventos adversos a la Autoridad Regulatoria Competente según la norma local vigente y aplicable.

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168

HP

### 3- PERSONAL DE CONTACTO

#### Farm. Rosana Santini

Oficial de Farmacovigilancia

Janssen-Cilag

Argentina

rsantin2@its.jnj.com

Tel. 5411 4789 7246

Fax 5411 4789 7235

#### Dr. Luis Pliego

Director Médico y Regulatorio

Janssen-Cilag

Latinoamérica Sur

lpliego@its.jnj.com

Tel. 5411 4789 7244

Fax 5411 4784 4022



### 4- PRESENTACIÓN DE DOCUMENTOS ACTUALIZADOS

- Reporte periódico de seguridad (5358/12)

Dado que las actividades de minimización de riesgo incluyen actividades de farmacovigilancia de rutina y monitoreo de los problemas de seguridad identificados, mediante el reporte periódico de seguridad IPAS (PSUR/PBRER por sus siglas en inglés) se adjuntara la información relacionada a los riesgos identificados al momento del sometimiento de dicho reporte de acuerdo a los tiempos especificados en la regulación 5358/12 (cada 6 meses los dos primeros años de comercialización, anualmente los dos años siguientes y cada 3 años para moléculas de mayor antigüedad en el mercado).

- Plan de Gestión de Riesgos

En caso de identificación de nuevos riesgos potenciales y/o importantes se presentará una versión actualizada del Plan de Gestión de Riesgos.

- Plan de monitoreo de eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) – 4662/12

El informe del PMEES incluyendo los datos totales anuales será presentado 3 meses antes de la reinscripción anual del certificado.

SP

FARM. HUEI PING TSANG  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
MAT. NAC. N° 13.168



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-47-000-002712-16-6

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **4833** y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por LABORATORIO JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DARZALEX

Nombre/s genérico/s: DARATUMUMAB

Nombre o razón social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: Darzalex 100 mg: Cilag A.G. Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza. Darzalex 100 mg y 400 mg: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co. KG Mooswiesen 2, 88214 Ravensburg, Alemania (Elaboradores); Cilag A. G. Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Suiza (Acondicionamiento secundario); Janssen Cilag Farmacéutica SA, Ruta 8 Km 63.500, Localidad Fátima Pilar, Provincia de Buenos Aires. (Acondicionamiento Secundario Alternativo).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. Rawson 3150, Ricardo Rojas, Provincia de Buenos Aires.

H



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

País de Origen: ALEMANIA/SUIZA

País de procedencia: ALEMANIA/SUIZA/BELGICA.

País de consumo: FRANCIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: Concentración para Solución para infusión.

Nombre comercial: DARZALEX

Clasificación ATC: L01XC24

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Concentración: 100 mg/5 ml

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: DARATUMUMAB 100 mg.

Excipientes: ácido acético glacial (0.9 mg), manitol (127.5 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato sódico trihidratado (14.8 mg), cloruro de sodio (17.5 mg) y agua para inyectable c.s.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: 5 ml de concentrado en 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.

Presentación: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMERICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 100 mg/5 mg.

Período de vida útil: 18 MESES.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: Concentrado para Solución para infusión.

Nombre comercial: DARZALEX



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: L01XC24

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Concentración: 400 mg/20 ml.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: DARATUMUMAB 400 mg.

Excipientes: ácido acético glacial (3.7 mg), manitol (510 mg), polisorbato 20 (8 mg), acetato sódico trihidratado (59.3 mg), cloruro de sodio (70.1 mg) y agua para inyectable c.s.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: 20 ml de concentrado en frasco de vidrio Tipo I provisto de un cierre elastométrico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

Presentación: VIAL DE VIDRIO TIPO I CON UN TAPÓN ELASTOMERICO Y UN SELLO DE ALUMINIO CON UNA TAPA DESPRENDIBLE

Contenido por unidad de venta: VIAL DE DOSIS UNICA DE 400 mg/20 mg.

Período de vida útil: 18 MESES.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

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

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento. Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a JANSSEN CILAG FARMACEUTICA SOCIEDAD ANONIMA. el Certificado N° **58367**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **12 MAY 2017** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por el plazo de un (1) año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

DISPOSICIÓN N°:

**4833**

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.