



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12219-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 30 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-47-8477-17-5

VISTO el Expediente N° 1-47-8477-17-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la autorización de nueva indicación para la especialidad medicinal denominada DARZALEX®, nombre genérico: DARATUMUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION, autorizado por el certificado N° 58.367.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 221 a 222 obran los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. la nueva indicación para la especialidad medicinal denominada DARZALEX®, nombre genérico: DARATUMUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSION autorizado por el certificado N° 58.367.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2017-30405358-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de rótulos primario (DARATUMUMAB 100 mg/ 5 ml) que consta en el Anexo IF-2017-20749972-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulos secundario (DARATUMUMAB 100 mg/ 5 ml) que consta en el Anexo IF-2017-20749252-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto de rótulos primario (DARATUMUMAB 400 mg/ 20 ml) que consta en el Anexo IF-2017-20749766-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- Acéptese el texto de rótulos secundario (DARATUMUMAB 400 mg/20 ml) que consta en el Anexo IF-2017-20749037-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 7º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF2017-20750340-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 8º.- Acéptese el texto de información para paciente que consta en el Anexo IF2017-20748622-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-8477-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.30 11:02:38 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117554
Date: 2017.11.30 11:02:40 -0300'

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.367 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: DARZALEX®/ DARATUMUMAB.

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
NUEVA INDICACIÓN	- En monoterapia para 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.	- En monoterapia para 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. -En combinación con lenalidomida y dexametasona o

IF-2017-30405358-APN-DECBR#ANMAT

		borzetonib y dexametaxona para el tratamiento de paciente adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.	
--	--	---	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Expediente N° 1-47-0000-8477-17-5

IF-2017-30405358-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-30405358-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 29 de Noviembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 ANEXO

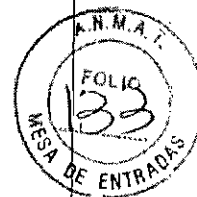
El documento fue importado por el sistema GED³ con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE³
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.29 14:57:36 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE³
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.29 14:57:39 -03'00'



PROYECTO DE ROTULO

Envase primario

DARZALEX

DARATUMUMAB 100 mg/5 ml

Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Vial de uso único de 100 mg/5 ml.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. Proteger de la luz.

Diluir antes de usar. No agitar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.367

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:

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

IF-2017-20749972-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20749972-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 ROTULO PRIMARIO 100mg5ml DARZALEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:04:42 -0300

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.18 14:04:42 -0300

PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario



DARZALEX

DARATUMUMAB 100 mg/5 ml

Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Alemana / Suiza

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de uso único de 5 ml contiene:

Daratumumab 100 mg. Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.

Presentación: vial de uso único de 100 mg/5 ml.

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

Diluir antes de usar. No agitar.

Condiciones de Almacenamiento:

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. 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°: 58.367

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

GR

FARM. HONORIFICIOS SANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. MAG. N° 12.168

IF-2017-20749252-APN-DERM#ANMAT



Elaborado por:

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

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, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

Cy


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

IF-2017-20749252-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20749252-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 RÓTULO SECUNDARIO 100mg5ml DARZALEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI130715117564
Date: 2017.09.18 14:02:16 -0300

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI1
30715117564
Date: 2017.09.18,14:02:17 -0300



PROYECTO DE ROTULO

Envase primario

DARZALEX

DARATUMUMAB 400 mg/20 ml

Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

Vial de uso único de 400 mg/20 ml.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. Proteger de la luz.

Diluir antes de usar. No agitar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.367

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

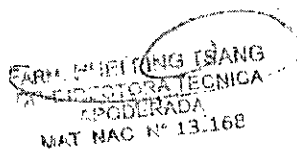
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

CV



IF-2017-20749766-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2017-20749766-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 ROTULO PRIMARIO 400mg/20ml DARZALEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 página/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:03:58 -0300

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.18 14:03:58 -0300



PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

DARZALEX

DARATUMUMAB 400 mg/20 ml

Concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Uso intravenoso

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de uso único de 20 ml contiene:

Daratumumab 400 mg. Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectables c.s.

Presentación: vial de uso único de 400 mg/20 ml.

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

Diluir antes de usar. No agitar.

Condiciones de Almacenamiento:

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar. 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°: 58.367

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica

GR

FARM. ~~WILSON~~ ~~SAVIA~~
DIRECTORA TÉCNICA
IF-2017-20749057-ARNDERM#ANMAT
MAT. NAC. N° 13.168
3



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, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

CP

FARM HUI PING + SANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-20749037-APN-DERM#ANMAT
4



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20749037-APN-DERM#ANMAT.

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 ROTULO SECUNDARIO 400mg2ml DARZALEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:01:35 -0300

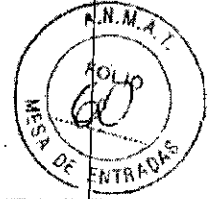
Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.18 14:01:35 -0300

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



PROYECTO DE PROSPECTO

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. 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:

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

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

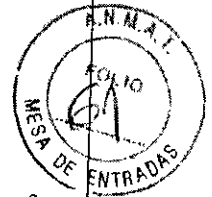
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S les

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



- 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.
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

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 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.

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 es. irje mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) y células B reguladoras (CD38+B_{reg}) que disminuyen por lisis celular mediada por daratumumab. También se sabe 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+ y en los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab. Además, se constató por secuenciación de ADN de receptores de linfocitos T que la clonalidad de los linfocitos T aumentaba con el tratamiento con daratumumab, lo que indica efectos inmunomoduladores que podrían contribuir a la respuesta clínica.

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^{dim}) en sangre periférica y en la médula ósea. Sin embargo, los niveles basales de células NK no mostraron una asociación con la respuesta clínica.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pai_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S es

FARM. HWEI FING TSANG
CO-DIRECTOR TÉCNICA
APLICADA

MAT. NAC. N° 13.168

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

CH

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Inmunogenicidad

Se evaluaron en pacientes tratados con daratumumab en monoterapia (n = 199) y en tratamiento en combinación (n = 299) 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 que recibieron monoterapia y 2 (0,7%) de los pacientes que recibieron tratamiento en combinación tuvieron un resultado positivo en el análisis de anticuerpos anti-daratumumab; 1 de los pacientes que recibieron tratamiento en combinación presentó anticuerpos neutralizantes transitorios frente a 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

Monoterapia

La eficacia clínica y la seguridad de DARZALEX® en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento cuyo tratamiento previo incluyó un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador y que habían presentado progresión de la enfermedad con el último 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 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 ¹ (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)]	31 (29,2)
IC del 95% (%)	(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)

¹ 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

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DEMA#ANMAT

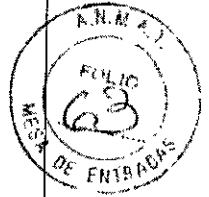
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S es

Producto: Darzalex®
-Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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.

Tratamiento en combinación con lenalidomida

En el estudio MMY3003, un ensayo fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años o con un índice de masa corporal [IMC] < 18,5). En los días de infusión de DARZALEX®, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la infusión y el resto se administró el día siguiente a la infusión. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 569 pacientes, 286 al grupo de DRd y 283 al grupo de Rd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de DARZALEX® y el grupo control. La mediana de la edad de los pacientes era de 65 años (intervalo de 34 a 89 años) y el 11% tenía ≥ 75 años. La mayoría de los pacientes (86%) recibió un IP previo, el 55% de los pacientes había recibido un IMiD previo, incluidos un 18% de pacientes que había recibido lenalidomida de forma previa; y el 44% de los pacientes había recibido tanto un IP como un IMiD, previamente. Al inicio, el 27% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 18% de los pacientes eran refractarios sólo a un IP, y el 21% eran refractarios a bortezomib. Se excluyó del estudio a los pacientes refractarios a lenalidomida.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

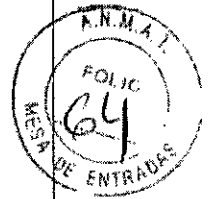
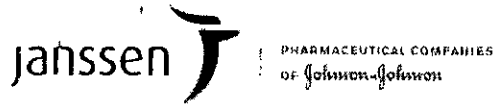
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

FARM. QUÉPPING JSANIR
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

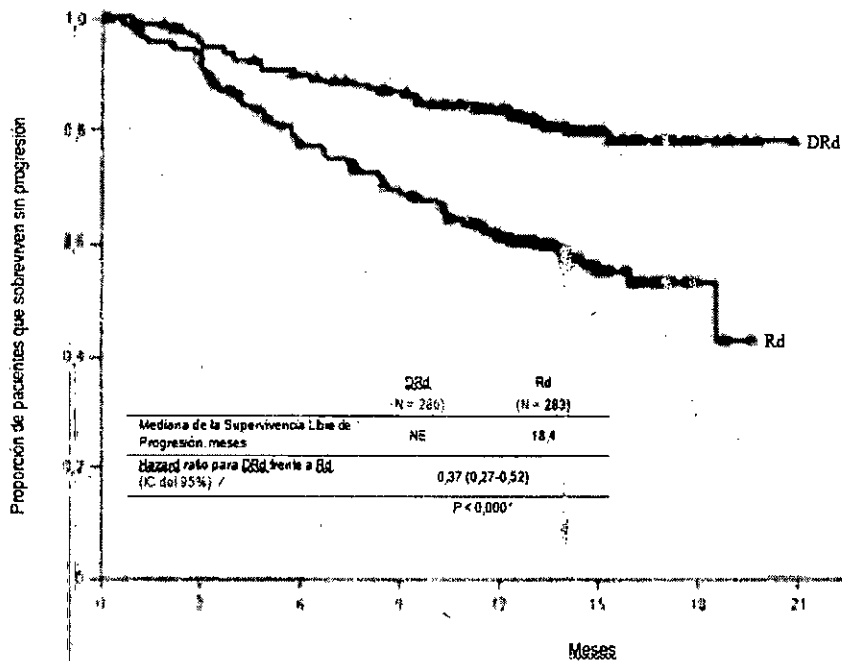
Ch

Producto: Darzalex®
 Nro de registro: 58.367



El estudio MMY3003 demostró una mejora en la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en el grupo de DRd comparado con el grupo de Rd, la mediana de la SLP no ha sido alcanzada en el grupo de DRd y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (Hazard ratio [HR]=0,37; 95% del IC: 0,27; 0,52; p< 0,0001), lo que representa una reducción del 63% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd (ver la Figura 1).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3003



N.º de pacientes en riesgo	Meses							
	0	3	6	9	12	15	18	21
Rd	283	249	206	179	139	36	5	0
DRd	286	266	248	232	189	55	8	0

FARM. HUIE-PING TSANG
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 INCORPORADA
 MAT. NAC. N° 13.168

Specialist: SF

MAF revision: IMG

HA approval date:

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

Chy

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



En la Tabla 2 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

Tabla 2: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003

Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta	DRd (n = 281)	Rd (n = 276)
Respuesta global (RCe+RC+RPMB+RP), n (%)	267 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	51 (18,1)	20 (7,2)
Respuesta completa (RC)	73 (24,9)	33 (12,0)
Respuesta parcial muy buena (RPMB)	92 (32,7)	69 (25,0)
Respuesta parcial (RP)	43 (17,1)	89 (32,2)
Mediana del tiempo hasta respuesta (meses [IC del 95%])	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediana de la duración de respuesta (meses [IC del 95%])	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b (%)	29,0 (23,8; 34,7)	7,8 (4,9; 11,5)
Odds ratio con IC del 95% ^c	4,85 (2,93; 8,03)	
Valor de p ^d	< 0,000001	

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10⁻⁴.

^c Se utiliza una estimación de Chi cuadrado de la odds ratio común. Un odds ratio > 1 indica una ventaja para DRd.

^d El valor de p se corresponde con una prueba de Chi cuadrado de la odds ratio.

No se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento global de 13,5 meses, la hazard ratio para la SG fue de 0,64 (IC del 95%: 0,40; 1,01; p = 0,0534).

Tratamiento en combinación con bortezomib

En el estudio MMY3004, un ensayo de fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de 21 días (3 semanas) de tratamiento, durante un total de 8 ciclos. La dexametasona fue administrada por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de las tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, con un IMC < 18,5, con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides. En los días de infusión de DARZALEX® se administraron 20 mg de dexametasona como medicación previa a la infusión. El tratamiento con DARZALEX® se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 498 pacientes, 251 al grupo de DVd y 247 al grupo de Vd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de DARZALEX® y el grupo de control. La mediana de la edad de los pacientes era de 64 años (intervalo de 30 a 88 años) y el 12% tenían ≥ 75 años. El 69% de los pacientes había recibido un IP previo (el 66% había recibido bortezomib) y el 76% de los pacientes había recibido un IMiD (el 42% había recibido lenalidomida). Al inicio, el 32% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 33% de los pacientes eran refractarios

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-~~DERMAT~~ANMAT

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

CW

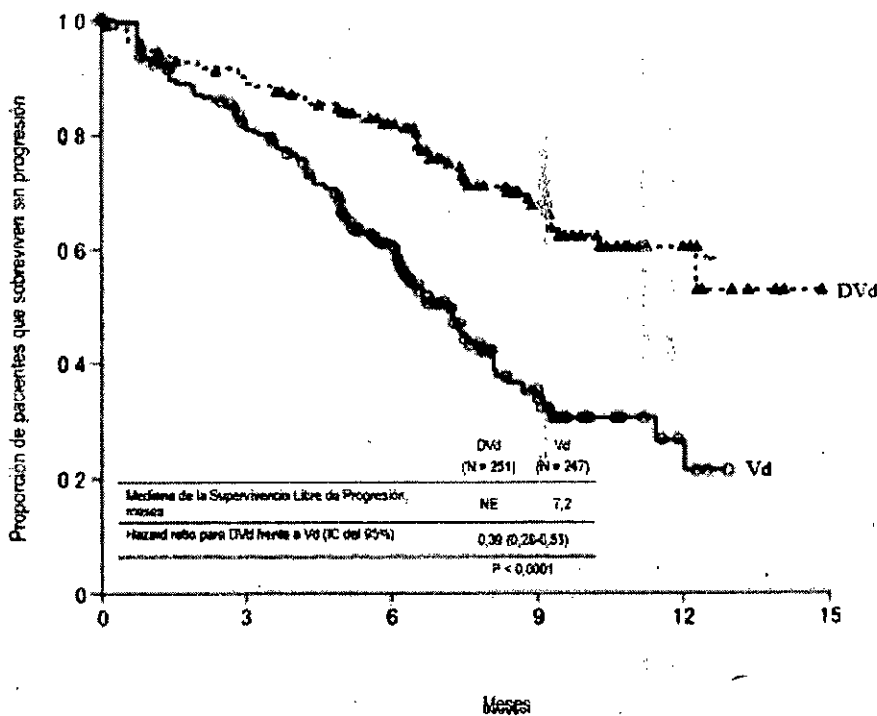
Producto: Darzalex®
 Nro de registro: 58.367



sólo a un IMiD, y el 28% eran refractarios a lenalidomida. Se excluyeron del estudio los pacientes refractarios a bortezomib.

El estudio MMY3004 demostró una mejora en la SLP en el grupo de DVd comparado con el grupo de Vd, la mediana de la SLP no ha sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR [95% del IC]: 0,39 [0,28; 0,53]; p-value < 0,0001), lo que representa una reducción del 61% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd frente a Vd (ver Figura 2).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3004



		Meses					
N.º de pacientes en riesgo	Vd	247	182	106	25	5	0
	DVd	251	215	146	55	11	0

En la Tabla 3 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

Tabla 3: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004

Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta	DVd (n = 240)	Vd (n = 234)
Respuesta global (RCe+RC+MPMB+RP), n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (4,6)	5 (2,1)
Respuesta completa (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB)	96 (40,0)	47 (20,1)

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

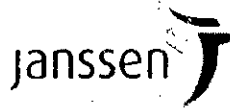
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

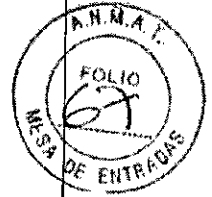
SARM. HULI...
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 MAY. 13. 168

Handwritten signature

Producto: Darzalex*
 Nro de registro: 58.367



PHARMACEUTICAL COMPANIES
 OF Johnson & Johnson



Respuesta parcial (RP)	57 (23,3)	80 (34,2)
Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses [intervalo])	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana de la duración de la respuesta (meses [IC del 95%])	NE (11,5, NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) ^b	13,5% (9,6%; 18,4%)	
Odds ratio con IC del 95% ^c	5,37 (2,33; 12,37)	2,8% (1,1%; 5,8%)
Valor de p ^d	0,000006	

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd = bortezomib-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable.

- ^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10⁻⁴.
- ^c Se utiliza una estimación de Chi cuadrado de la odds ratio común. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DVd.
- ^d El valor de p se corresponde con una prueba de Chi cuadrado de la odds ratio.

No se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento global de 7,4 meses (IC del 95%: 0,0; 14,9), la hazard ratio para la SG fue de 0,77 (IC del 95%: 0,47; 1,26; p = 0,2975).

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 GEN501) de 83 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario después de infusiones 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_{max} de daratumumab.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de daratumumab tras la administración intravenosa de daratumumab en monoterapia 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 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 a 223 pacientes tratados con DARZALEX® en monoterapia 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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

PHARM. HUIE PING WANG
 COMITÉ TECNICO
 APODERADO

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

jaanssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



La vida media terminal aumenta al aumentar la dosis y con la administración repetida. La vida media terminal estimada media (desviación estándar [DE]) de daratumumab después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La vida media 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 vida media media (DE) asociada a la eliminación lineal inespecífica fue de aproximadamente 18 (9) días; esta es la vida media 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 en monoterapia 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 de daratumumab en monoterapia, 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.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional adicional en pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en varios tratamientos en combinación en cuatro ensayos clínicos (694 pacientes, de los cuales 684 recibieron daratumumab a dosis de 16 mg/kg). Los perfiles de concentración-tiempo de daratumumab fueron similares tras la monoterapia y los tratamientos en combinación. La media (DE) de la vida media de eliminación estimada asociada al aclaramiento lineal en el tratamiento de daratumumab en combinación fue de forma aproximada de 23 (12) días.

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 de farmacocinética poblacional en pacientes tratados con daratumumab en monoterapia, la edad (rango: 31-84 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo 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). Al igual que en los pacientes que recibieron monoterapia, no se observó ninguna influencia clínicamente significativa de la edad en la exposición a daratumumab en análisis de farmacocinética poblacional de pacientes que recibieron tratamientos en combinación. La diferencia en la exposición estaba dentro de un margen del 6% entre los sujetos de menor edad (edad < 65 años, n = 352; o edad < 75 años, n = 630) y los sujetos de mayor edad (edad ≥ 65 años, n = 342; o edad ≥ 75 años, n = 64).

El sexo no afectó a la exposición a daratumumab de manera clínicamente significativa en ninguno de los análisis de farmacocinética poblacional.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3-05-2017-007_S_es

FARM. HUEHUENIC 15403
NO-DIRECTORÍA TÉCNICA

IF-2017-20750340-APN-DEPM#ANMAT

NO-2017-007_S_es

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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 en monoterapia, que incluía 71 pacientes con una función renal normal (aclaramiento de creatinina [CRCL] ≥ 90 ml/min), 78 con insuficiencia renal leve (CRCL < 90 y ≥ 60 ml/min), 68 con insuficiencia renal moderada (CRCL < 60 y ≥ 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. Análisis de farmacocinética poblacional adicionales en pacientes que recibieron tratamientos en combinación tampoco demostraron diferencias clínicamente significativas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia renal (leve, n = 264; moderada, n = 166; grave, n = 12) y los pacientes que presentaban una función renal normal (n = 251).

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.

El análisis de farmacocinética poblacional de pacientes tratados con daratumumab en monoterapia incluyó a 189 pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total [BT] y aspartato-aminotransferasa [AST] \leq límite superior de la normalidad [LSN]) y a 34 pacientes con insuficiencia hepática leve (BT entre $1,0 \times$ LSN y $1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los que presentaban una función hepática normal. Un análisis de farmacocinética poblacional adicional de pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en diversos tratamientos en combinación incluyó a 598 pacientes con una función hepática normal, 83 pacientes con insuficiencia hepática leve y 5 pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT entre $>1,5 \times$ LSN y $3,0 \times$ LSN) o grave (BT $> 3,0 \times$ LSN). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia hepática y los que presentaban una función hepática normal.

Raza

Según el análisis de farmacocinética poblacional de daratumumab en monoterapia, la exposición a daratumumab fue similar en sujetos caucásicos (n = 197) y en sujetos de otras razas (n = 26). En un análisis de farmacocinética poblacional adicional en pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en combinación con diversos tratamientos, la exposición a daratumumab también fue similar en sujetos caucásicos (n = 558) y en sujetos de otras razas (n = 136).

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".

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

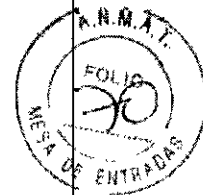
AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

CEM. YUEI H. TSANG
COMITÉ TÉCNICO
APODERADO
MAT. NAC. N° 13.108

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Dosis

Dosis habitual en monoterapia y en combinación con lenalidomida (ciclos de tratamiento de 4 semanas).
La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso, administrada en infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 4:

Tabla 4: Pauta posológica habitual de DARZALEX en monoterapia y en combinación con lenalidomida (ciclos de tratamiento de 4 semanas)

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

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

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

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver sección "Propiedades Farmacodinámicas" y el prospecto correspondiente.

Pauta posológica modificada en combinación con bortezomib (ciclos de tratamiento de 3 semanas):

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso administrada en infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Pauta posológica modificada de DARZALEX® en combinación con bortezomib (ciclos de tratamiento de 3 semanas)

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

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

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

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver sección "Propiedades Farmacodinámicas" y el prospecto correspondiente.

Velocidades de infusión

Tras la dilución, la infusión de DARZALEX® se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de infusión inicial indicada continuación en la Tabla 6. Los incrementos de la velocidad de infusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

Tabla 6: Velocidades de infusión para la administración de DARZALEX

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

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM-ANMAT

HA approval date:

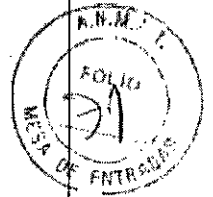
AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007

FARM. HUET PINGTSANG
CO. BUENOS AIRES, ARGENTINA
N° 13.168

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



- ^a Sólo se debe considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.
- ^b Se debe usar un volumen de dilución de 500 ml solamente si no se han producido RRI de Grado ≥ 1 durante las 3 primeras horas de la primera infusión. De lo contrario, se debe continuar usando un volumen de dilución de 1.000 ml y las instrucciones para la primera infusión.
- ^c Sólo se debe usar una velocidad inicial modificada para las infusiones subsiguientes (es decir, a partir de la tercera infusión) si no se han producido RRI de Grado ≥ 1 durante una velocidad de infusión final ≥ 100 ml/h en las dos primeras infusiones. De lo contrario, se deben seguir las instrucciones para la segunda infusión.

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 resueltos los síntomas de la reacción, 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 clínicamente adecuados hasta una velocidad máxima de 200 ml/h (Tabla 6).
- Grado 3 (grave): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se puede considerar la posibilidad de reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 3). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX® en caso de aparición de una tercera reacción relacionada con la infusión de Grado 3 o superior.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX®.

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.

Modificaciones de la dosis

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

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 1 – 3 horas antes de cada infusión de DARZALEX® de la siguiente forma:

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RC

IF-2017-20750340-APN-DERMATANMAT

HA approval date:

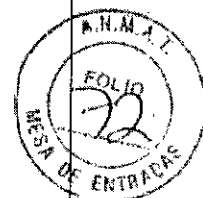
AR_DAA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

FARM. HUITTAL SANG
CO. DISTRIBUCION CLINICA
MAT. NAC. N. 1010

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

JAASSEN

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
Monoterapia:
Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).
Tratamiento en combinación:
Dexametasona 20 mg, administrada antes de cada infusión de DARZALEX® (ver sección "Propiedades Farmacodinámicas").
La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX®, y se puede considerar su administración por vía oral para las infusiones subsiguientes.
- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1.000 mg por vía oral)
- Antihistamínico (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa).

Medicación posterior a la infusión

Se deben administrar medicamentos posteriores a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión diferidas, tal como se indica a continuación:

Monoterapia:

Se debe administrar un corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada conforme a la práctica habitual local) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las infusiones (empezando el día después de la infusión).

Tratamiento en combinación:

Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de DARZALEX®. No obstante, si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona) el día siguiente a la infusión de DARZALEX®, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la infusión (ver sección "Propiedades Farmacodinámicas").

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 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 infusiones, si el paciente no presenta ninguna RRI de importancia, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión conforme al criterio del médico.

Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

Specialist: SF

HA approval date:

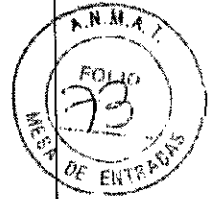
MAF revision: IN.G

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

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

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (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 se produjeron con la primera infusión. El 4% de todos los pacientes presentaron una RRI en más de una infusión. Se produjeron reacciones graves, tales como broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los síntomas consistieron principalmente en congestión nasal, tos, irritación de garganta, escalofríos, vómitos y náuseas. Síntomas menos frecuentes fueron sibilancias, rinitis alérgica, fiebre, molestias torácicas, prurito, e hipotensión (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 reducir el riesgo de RRI diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las infusiones de DARZALEX®. 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 enfermedad pulmonar obstructiva crónica para tratar las complicaciones respiratorias que se puedan producir (ver sección "Posología y modo de administración").

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

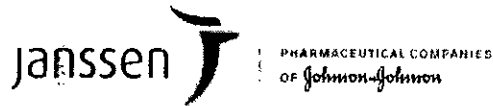
IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pai_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

CV

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



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

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX® puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por el tratamiento de base (ver sección "Reacciones Adversas").

Realice un seguimiento periódico de los recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento conforme a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Controle a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX® para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Considere como tratamiento de apoyo transfusiones o factores de crecimiento.

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.

Specialist: SF

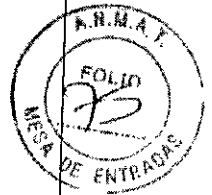
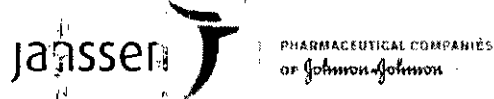
MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT
AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

HA approval date:

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



Como anticuerpo monoclonal IgG1κ, 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.

Las evaluaciones de farmacocinética clínica de pomalidomida, talidomida y bortezomib indicaron que no había una interacción farmacológica clínicamente significativa entre DARZALEX® y estos tratamientos en combinación.

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 daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotreitól (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, se puede considerar también fenotipar o genotipar (ver sección "Advertencias y precauciones").

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 deben 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.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

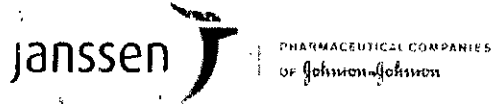
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

FARM. HILLENBERG ISANI
CO-DIRECTORA TÉCNICA
AFECTADA
Nº 168

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



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 fatiga 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.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad mostrados a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg/kg) en 820 pacientes con mieloma múltiple, que incluyen 526 pacientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, con tratamiento activo, que recibieron DARZALEX® en combinación con lenalidomida (DRd; n = 283; estudio MMY3003) o con bortezomib (DVR; n = 243; estudio MMY3004), así como cinco ensayos clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron DARZALEX® en combinación con pomalidomida (DPR; n = 103), en combinación con lenalidomida (n = 35) o en monoterapia (n = 156). Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) en estudios individuales aleatorizados controlados fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, náuseas, diarrea, espasmos musculares, fiebre, tos, disnea, neutropenia, trombocitopenia e infección del tracto respiratorio superior. Además, en combinación con bortezomib se notificaron de forma frecuente edema periférico y neuropatía periférica sensitiva. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección del tracto respiratorio superior, gripe, fiebre, diarrea y fibrilación auricular.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

FARM. FUELI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. Nº 13.100

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

Producto: Darzalex[®]
 Nro de registro: 58.367

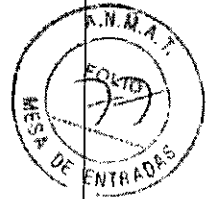


Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 7 se resumen las reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX.

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 7: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX[®] 16 mg/kg

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía [*]	Muy frecuentes	16	10
	Infección del tracto respiratorio superior [*]		52	5
	Gripe	Frecuentes	5	1*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuentes	44	37
	Trombocitopenia		37	23
	Anemia		31	16
	Linfopenia		10	8
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	20	2*
	Cefalea	Muy frecuentes	13	< 1*
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	3	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos [*]	Muy frecuentes	31	< 1*
	Disnea [*]		22	3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	34	4
	Náuseas		22	1*
	Vómitos		15	1*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Muy frecuentes	18	< 1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	34	5
	Fiebre		20	1*
	Edema periférico [*]		19	1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la infusión [#]	Muy frecuentes	48	6*

Indica agrupamiento de términos
 * No de Grado 4
 # Reacción relacionada con la infusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la infusión, ver más adelante

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

IF-2017-20750340-APN-#ANMAT

FARM. HIED'INE JOANS
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson-Johnson



Reacciones relacionadas con la infusión

En ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N = 820), la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado fue del 46% con la primera infusión de DARZALEX®, del 2% con la segunda infusión y del 3% con las infusiones subsiguientes. Menos del 1% de los pacientes presentó una reacción relacionada con la infusión de Grado 3 con la segunda infusión y con las infusiones subsiguientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,4 horas (intervalo: de 0,02 a 72,8 horas). La incidencia de interrupciones de la infusión debidas a reacciones fue del 42%. La mediana de la duración de la infusión para la primera, la segunda y subsiguientes infusiones fue de 7; 4,3 y 3,5 horas, respectivamente.

Las reacciones relacionadas con la infusión graves (Grado 3) incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión (todos los Grados, \geq 5%) fueron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas.

Infecciones

En los pacientes que recibieron DARZALEX® como tratamiento en combinación, se notificaron infecciones de Grado 3 o 4 con DARZALEX® en combinación con tratamientos convencionales (Dvd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) notificada con mayor frecuencia en los estudios. Se notificaron interrupciones del tratamiento en el 2% al 5% de los pacientes. Se notificaron infecciones mortales en el 0,8% al 2% de los pacientes en los estudios, debidas a neumonía y septicemia, de forma principal.

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:

Specialist: SF

MAF revisión: IMG

QC: RCR

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

FARM. HUEI MING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOYADA

IF-2017-20750340-ABN-DERM#ANMAT

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6606 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

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 tipo...

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

IF-2017-20750340-APN#DERM#ANMAT

HA approval date:

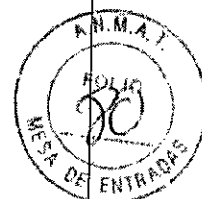
AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

FARM. HUELPI...
CO-DIREC...
AP...
ANMAT

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



- 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 (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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.367

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

Directora Técnica: Georgina Rodríguez, 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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

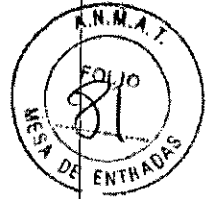
AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

FARM. HUEI PING TAI ANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
RODRIGUEZ
MAT. NAC. N° 13.15K

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen  PHARMACEUTICAL COMPANIES
of Johnson & Johnson



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

Centro de atención al cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800-122-0238

Fecha de última revisión:

an

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI

IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

Apr-17_V.3+D-2017-007_S_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-20750340-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 PROSPECTO DARZALEX 58367

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:05:58 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:05:58 -03'00'

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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.

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

CV

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pol_EUPLA-17-V3+D-2017-007_S_es

IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 8

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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 del tratamiento.

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®.

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®.

Disminución del número de células sanguíneas

DARZALEX® puede reducir el número de glóbulos blancos (leucocitos), células que ayudan a combatir las infecciones, y de otras células sanguíneas llamadas plaquetas, las cuales ayudan a coagular la sangre. Informe a su profesional sanitario si presenta fiebre o signos como hematomas o hemorragias.

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.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPL Apr 17 13:16 +D-2017-007_S_es

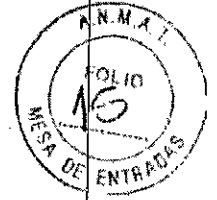
IF-2017-20748622-APN-DETM#ANMAT

CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA

MAC. N° 13.16t

página 2 de 8

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



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.

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.

3. Cómo se administra DARZALEX®

Cantidad administrada

Su médico calculará la dosis y la pauta posológica de DARZALEX®. La dosis de DARZALEX® dependerá de su peso corporal.

La dosis inicial habitual de DARZALEX® es de 16 mg por kg de peso. DARZALEX® puede administrarse solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple. Cuando se administra solo o en combinación con algunos medicamentos, DARZALEX® se administra tal y como se indica a continuación:

- una vez por semana durante las primeras 8 semanas
- después una vez cada 2 semanas durante 16 semanas
- después de esto, una vez cada 4 semanas.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPL Apr-17_V3+D-2017-007_S_es

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

IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



Cuando DARZALEX® se administra en combinación con otros medicamentos, se puede administrar también tal y como se indica a continuación:

- una vez por semana durante las primeras 9 semanas
- después una vez cada 3 semanas durante 15 semanas
- después de esto, 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.

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. 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):

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

HA approval date:

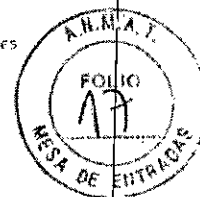
AR_DARA_INJ_Pal_EUPL Apr-17_V3+D-2017-007_5 es

IF-2017-20748622-ARN.DERM#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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

Otros síntomas frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 personas) son:

- molestias torácicas
- mareos o vértigo (hipotensión)
- picor
- sibilancias

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
- sensación de mucho cansancio
- gripe
- diarrea,
- dolor de cabeza
- lesión nerviosa que puede causar hormigueo, entumecimiento o dolor
- espasmos musculares
- manos, tobillos o pies hinchados
- 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)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latido cardíaco irregular (fibrilación auricular)

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.

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUP_Apr-17_V3+D-2017-007_S_es

IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

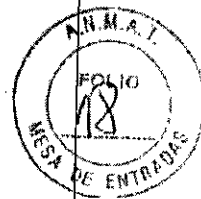
FARM. HUIEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAT. NAC. N° 13.168

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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 desharrá de los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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%. 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.

Specialist: SF

MAF revision: IMG

QC: RCR

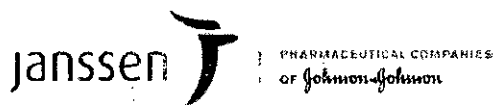
HA approval date:

AR_DARA_INJ_Pal_EUPI Apr-17_V3+D-2017-007_S es

IF-2017-20748622-APN-DEMA#ANMAT
pagina 6 de 8

FARMACIA HUI MINIS FARMACIA
CO-DIRECTORA TECNICA
ROBERTA
MAT. NAC. N° 151

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367



- 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.

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.367

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG

QC: RCR

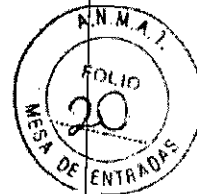
AR_DARA_INJ_Pal_EUPL Apr-17_V3+D-2017-007_S_es

FARM HUETPINH SANG
COORDINADORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.106
IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

Producto: Darzalex®
Nro de registro: 58.367

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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

Centro de atención al cliente:
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800-122-0238

Fecha de última revisión:

Ch

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

Specialist: SF

HA approval date:

MAF revision: IMG
QC: RCR

AR_DARA_INJ_Pal_EUPL Apr-17 V3+D-2017-007_S es

IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

pagina 8 de 8



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
A: texto

Número: IF-2017-20748622-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 18 de Septiembre de 2017

Referencia: 8477-17-5 INFORMACION PACIENTE DARZALEX 58367

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.18 14:00:08 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.18 14:00:09 -03'00'