



FICHA TÉCNICA DEL PRODUCTO BIOLÓGICO

DARZALEX® 20 mg/mL
Daratumumab
Concentrado para solución para perfusión
Vía intravenosa

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene:
Daratumumab 20 mg
Excipientes c.s.p

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de Excipientes*.

INDICACIONES Y USO

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

- en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados no aptos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que hayan recibido al menos una terapia previa.
- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recientemente diagnosticados no aptos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que son aptos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una terapia previa.
- en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previas.
- en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma.
- como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador (IMiD) o que son doble refractarios a un IP y a un agente inmunomodulador.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Información importante sobre la dosificación

- Administrar medicamentos de pre-perfusión y post-perfusión (ver sección *Dosis y administración – Medicamentos concomitantes recomendados*)
- Administrar únicamente como una perfusión intravenosa después de la dilución en inyección de cloruro de sodio USP al 0.9% (ver sección *Dosis y Administración – Preparación y Administración*).
- DARZALEX® debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato al equipo de emergencia y al soporte médico apropiado para manejar reacciones relacionadas a la perfusión si éstas ocurren (ver sección *Advertencias y precauciones – Reacciones relacionadas a la perfusión*).
- Tipificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar DARZALEX® (ver sección *Advertencias y precauciones- Interferencia con la prueba serológica*).

Dosis recomendada

Monoterapia y en combinación con lenalidomida (D-Rd) o pomalidomida (D-Pd) y dexametasona

El siguiente esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 1 es para la terapia combinada (régimen de ciclos de 4 semanas) y como monoterapia:

- terapia combinada con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes recientemente diagnosticados que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT, por sus siglas en inglés) y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario.
- terapia combinada con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.
- monoterapia para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal actual de DARZALEX® administrada como una perfusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con lenalidomida o pomalidomida (ciclos de 4 semanas) y bajas dosis de dexametasona y como monoterapia

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

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los agentes administrados con DARZALEX®, ver sección *Estudios clínicos* y la información para prescribir del fabricante.

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP)

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 2 es para la terapia en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (régimen de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para ASCT.

La dosis recomendada de DARZALEX® es 16 mg/kg de peso corporal actual administrada como una perfusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), ciclos de 6 semanas)

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

^a La primera dosis del esquema de dosificación de cada 3 semanas es administrada en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación de cada 4 semanas es administrada en la semana 55

Para las instrucciones de dosificación de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recientemente diagnosticado*.

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd)

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 3 es para la terapia en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimen de ciclos de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para ASCT.

La dosis recomendada de DARZALEX® es 16 mg/kg de peso corporal actual, administrada como una perfusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; ciclos de 4 semanas)

Fase de Tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanalmente (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (total de 4 dosis)
Detener para quimioterapia de dosis alta y ASCT		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (total de 4 dosis)

^a La primera dosis del esquema de dosificación de cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación de cada 2 semanas se administra en la semana 1 luego del reinicio del tratamiento seguido del ASCT.

Para las instrucciones de dosificación de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recientemente diagnosticado* y la información para prescribir del fabricante.

En combinación con bortezomib y dexametasona (D-Vd)

El esquema de dosificación de DARZALEX® en la Tabla 4 es para la terapia combinada con bortezomib y dexametasona (ciclos de 3 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

La dosis recomendada de DARZALEX® es 16 mg/kg del peso corporal actual administrada como una perfusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación de DARZALEX® con bortezomib y dexametasona (ciclos de 3 semanas)

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

^a La primera dosis del esquema de dosificación de cada 3 semanas es administrada en la semana 10.

^b La primera dosis del esquema de dosificación de cada 4 semanas es administrada en la semana 25.

Para las instrucciones de dosificación de los agentes combinados administrados con DARZALEX® ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario* y la información para prescribir del fabricante.

En combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd)

La dosis recomendada de DARZALEX® cuando se administra en combinación con carfilzomib y dexametasona (ciclos de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario se proporciona en la Tabla 5.

Tabla 5: Esquema de dosificación de DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona (ciclos de 4 semanas)

Semanas	Dosis de DARZALEX® ^c	Esquema
Semana 1	8 mg/kg	Días 1 y 2 (total de 2 dosis)
Semanas 2 a 8	16 mg/kg	Semanalmente (total de 7 dosis)
Semanas 9 a 24 ^a	16 mg/kg	Cada dos semanas (total de 8 dosis)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad ^b	16 mg/kg	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación de cada 2 semanas es administrada en la semana 9.

^b La primera dosis del esquema de dosificación de cada 4 semanas es administrada en la semana 25.

^c Basado en el peso corporal real.

Para las instrucciones de dosificación de los agentes combinados administrados con DARZALEX® ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario* y la información para prescribir del fabricante.

Velocidad de perfusión

Administrar DARZALEX® intravenosamente a la velocidad de perfusión descrita en la Tabla 6. Considerar el escalamiento incremental de la velocidad de la perfusión sólo en ausencia de reacciones relacionadas a la perfusión.

La dosis recomendada de 16 mg/kg que es administrada el día 1 cuando DARZALEX® es administrada como monoterapia o en combinación puede dividirse en dos días consecutivos, de modo que, una dosis de 8 mg/kg es administrada el día 1 y el día 2, respectivamente.

Tabla 6: Velocidades de perfusión para la administración de DARZALEX® (16mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad ^a	Velocidad máxima
Perfusión en la semana 1				
Opción 1 (Perfusión de dosis única)				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Opción 2 (perfusión de dosis dividida)				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Semana 2^b (16 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Semana 3 en adelante (16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/ hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar el escalamiento incremental de la velocidad de perfusión sólo en ausencia de reacciones relacionadas a la perfusión.

^b Usar un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg sólo si no se presentaron reacciones relacionadas a la perfusión la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL.

^c Utilizar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las perfusiones subsiguientes (es decir, en la semana 3 en adelante) sólo si no se presentaron reacciones relacionadas a la perfusión durante la perfusión previa. De lo contrario, continuar utilizando las instrucciones indicadas en la tabla para la velocidad de perfusión en la semana 2.

Dosis de DARZALEX® omitidas

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX®, administrar la dosis lo antes posible y ajustar el esquema de dosificación, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la perfusión

Administrar los siguientes medicamentos previo a la perfusión de 1 a 3 horas antes de cada perfusión de DARZALEX®.

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)

Monoterapia:

Administrar por vía intravenosa 100 mg de metilprednisolona (o equivalente). Después de la segunda perfusión, considerar reducir la dosis a 60 mg (o equivalente) administrada por vía oral o intravenosa.

Terapia combinada:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) por vía oral o intravenosa.

Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis de dexametasona que es parte del régimen base servirá como pre-medicación en los días de perfusión de DARZALEX® (ver sección *Estudios clínicos*).

No administrar corticosteroides específicos del régimen de base (por ejemplo, prednisona) en los días de perfusión de DARZALEX® cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como pre-medicación.

- 650 mg a 1000 mg de acetaminofén por vía oral
- 25 mg a 50 mg de difenhidramina (o equivalente) por vía oral o intravenosa.

Medicamentos post-perfusión

Administrar los siguientes medicamentos post-perfusión:

Monoterapia:

Administrar 20 mg de metilprednisolona (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción prolongada o intermedia) por vía oral durante 2 días empezando el día después de la administración de DARZALEX®.

Terapia combinada:

Considerar la administración de metilprednisolona por vía oral en una dosis menor o igual a 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) empezando el día después de la administración de una perfusión de DARZALEX®.

Si un corticosteroide específico del régimen basal (por ejemplo, dexametasona, prednisona) es administrado el día después de la perfusión de DARZALEX®, pueden no ser necesarios corticosteroides adicionales (ver sección *Estudios clínicos*).

Para pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar la prescripción de broncodilatadores de corta y larga acción y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro perfusiones de DARZALEX®, considerar la discontinuación de estos medicamentos adicionales post-perfusión si el paciente no experimenta mayores reacciones relacionadas a la perfusión.

Profilaxis para la reactivación del herpes zoster

Iniciar la profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del herpes zoster dentro de una semana después de iniciar DARZALEX® y continuar por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento [ver sección *Reacciones adversas - Experiencia en estudios clínicos*].

Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Considerar suspender DARZALEX® para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de mielosupresión (ver sección *Advertencias y precauciones - Neutropenia, Trombocitopenia*).

Para información relacionada con los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX®, ver la información para prescribir del fabricante.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Para las reacciones relacionadas a la perfusión de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la perfusión de DARZALEX® y manejar los síntomas. El tratamiento de las reacciones relacionadas a la perfusión puede requerir además la reducción de la velocidad de la perfusión, o la discontinuación del tratamiento con DARZALEX® según se indica a continuación (ver sección *Advertencias y precauciones-Reacciones relacionadas a la perfusión*).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez que los síntomas de la reacción se resuelvan, reanudar la perfusión a no más de la mitad de la velocidad en la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de la reacción, el escalamiento de la velocidad de perfusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta la velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 6).
- Grado 3 (severo): Una vez que los síntomas de la reacción se resuelvan, considerar reiniciar la perfusión a no más de la mitad de la velocidad en la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de perfusión a incrementos e intervalos según se indican en la Tabla 6. Repetir el procedimiento anterior en caso de recurrencia de los síntomas de Grado 3. Discontinuar permanentemente DARZALEX® a la tercera ocurrencia de una reacción relacionada a la perfusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (amenaza la vida): Discontinuar permanentemente DARZALEX®.

Preparación y administración

Preparación

DARZALEX® sólo es para dosis única.

Preparar la solución para la perfusión utilizando la técnica aséptica como sigue:

- Calcular la dosis (mg), volumen total (mL) de la solución de DARZALEX® requerida y el número de viales de DARZALEX® en base al peso corporal actual del paciente.
- Verificar que la solución de DARZALEX® sea incolora a amarillo pálido. No utilizar si se observan partículas opacas, alteración de la coloración u otras partículas extrañas.
- Eliminar un volumen de cloruro de sodio para inyección USP al 0.9% de la bolsa/envase de la perfusión que es igual al volumen requerido de la solución de DARZALEX®.
- Retirar la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX® y diluir hasta el volumen apropiado añadiéndolo a la bolsa/envase de perfusión que contiene cloruro de sodio para inyección USP al 0.9%, como se especifica en la Tabla 6 (ver sección *Dosis y administración – Dosis recomendada*). Las bolsas/envases de la perfusión deben ser hechas de cloruro de polivinilo (PVC, por sus siglas en inglés), polipropileno (PP, por sus siglas en inglés), polietileno (PE, por sus siglas en inglés) o mezcla de poliolefina (PP+PE). Diluir bajo condiciones asépticas apropiadas. Desechar cualquier porción no utilizada que haya quedado en el vial.

- Invierta suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia partículas extrañas y alteración de la coloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución diluida puede desarrollar partículas proteicas muy pequeñas, translúcidas a blancas, ya que daratumumab es una proteína. No utilizar si se observan partículas visiblemente opacas, alteración de la coloración o partículas extrañas.

Si no se utiliza inmediatamente, almacenar la solución diluida, refrigerada por hasta 24 horas de 2°C a 8°C (36°F-46°F) y/o temperatura ambiente hasta por 15 horas de 15°C a 25 °C (59°F – 77°F). El almacenamiento a temperatura ambiente incluye el tiempo de perfusión. Proteger de la luz durante el almacenamiento. No congelar.

Administración

- Si es almacenada en el refrigerador, permitir que la solución alcance la temperatura ambiente. Administrar la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando un equipo de perfusión equipado con un regulador de flujo y con un filtro en línea de polietersulfona (PES, por sus siglas en inglés) de baja unión a proteínas, estéril, no pirogénico (tamaño de poro 0.22 micrómetros o 0.2 micrómetros). Los equipos de administración deben estar hechos de poliuretano (PU, por sus siglas en inglés), polibutadieno (PBD por sus siglas en inglés), PVC, PP o PE.
- No almacenar ninguna porción no utilizada de la solución para la perfusión para reutilizarla. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.
- No infundir DARZALEX® concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

DARZALEX® está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacciones anafilácticas) a daratumumab o cualquiera de los componentes de la formulación (ver sección *Advertencias y precauciones – Reacciones relacionadas a la perfusión*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas a la perfusión

DARZALEX® puede causar reacciones relacionadas a la perfusión severas y/o graves incluyendo reacciones anafilácticas. Estas reacciones pueden ser mortales y se han reportado desenlaces fatales [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia posterior a la comercialización)*].

En los estudios clínicos (monoterapia y terapia combinada: N = 2066), las reacciones relacionadas a la perfusión ocurrieron en el 37 % de los pacientes con perfusión en la semana 1 (16 mg/kg), en el 2% con perfusión en la semana 2 y de forma acumulativa en el 6% con las perfusiones posteriores. Menos del 1% de los pacientes tuvo una reacción relacionada con la perfusión de Grado 3/4 en la semana 2 o en las perfusiones posteriores. La mediana del tiempo hasta la aparición fue 1.5 horas (rango: 0 a 73 horas). La incidencia de modificación de la perfusión debido a las reacciones fue 36%. La mediana de la duración de las perfusiones de 16 mg/kg para la semana 1, semana 2 y las perfusiones posteriores fueron aproximadamente 7, 4 y 3 horas, respectivamente. Casi todas las reacciones ocurrieron durante la perfusión o dentro de las 4 horas posteriores a la finalización de la perfusión de DARZALEX®. Antes de la administración de la medicación post-infusión en los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas a la perfusión se produjeron hasta 48 horas después de la perfusión.

Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia, dolor de cabeza, edema laríngeo, edema pulmonar y reacciones adversas oculares incluyendo derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de la garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los signos y síntomas menos comunes fueron sibilancias, rinitis alérgica, pirexia, dolor en el pecho, prurito, hipotensión y visión borrosa (ver sección *Reacciones adversas - Experiencia en estudios clínicos*).

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX® en el contexto de la ASCT (CASSIOPEIA) durante una mediana de 3.75 meses (rango: 2.4 a 6.9 meses), tras el reinicio de DARZALEX®, la incidencia de las reacciones relacionadas a la perfusión fue 11% para la primera perfusión seguido del ASCT. La velocidad de perfusión/volumen de dilución utilizado tras el reinicio fue el utilizado para la última perfusión de DARZALEX® antes de la interrupción por el ASCT. Las reacciones relacionadas a la perfusión que ocurrieron al reiniciar DARZALEX® seguido de ASCT fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3 o 4: <1%) con las reportadas en los estudios previos en la semana 2 o perfusiones posteriores.

En EQUULEUS, a los pacientes que recibieron tratamiento combinado (n = 97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg en la semana 1 dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg el día 1 y el día 2, respectivamente. La incidencia de las reacciones relacionadas a la perfusión de cualquier grado fue 42%, el 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas a la perfusión el día 1 de la semana 1, 4% el día 2 de la semana 1

y 8% con las perfusiones posteriores. La media del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (rango: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de la perfusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de la duración de las perfusiones fue 4,2 horas el día 1 de la semana 1, 4.2 horas el día 2 de la semana 1 y 3.4 horas para las perfusiones posteriores.

Premedicar a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Monitorear a los pacientes frecuentemente durante toda la perfusión (ver sección *Dosis y administración - Medicamentos concomitantes recomendados*). Interrumpir la perfusión de DARZALEX® en caso de presentarse reacciones de cualquier grado de severidad e instituir manejo médico según sea necesario. Discontinuar permanentemente la terapia de DARZALEX® si ocurre una reacción anafiláctica o una reacción que amenace la vida (Grado 4) e instituir cuidados apropiados de emergencia. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3, reducir la velocidad de la perfusión al reiniciar la perfusión (ver sección *Dosis y administración - Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas*).

Para reducir el riesgo de las reacciones retardadas relacionadas a la perfusión, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las perfusiones de DARZALEX® (ver sección *Dosis y administración - Medicamentos concomitantes recomendados*). Los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos post-perfusión adicionales para manejar las complicaciones respiratorias (ver sección *Dosis y administración - Medicamentos concomitantes recomendados*).

Considerar la prescripción de broncodilatadores de corta y larga acción y corticosteroides inhalados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se han producido reacciones adversas oculares que incluyen miopía aguda y estrechamiento del ángulo de la cámara anterior, debido a derrames ciliocoroidales con potencial incremento de la presión intraocular o glaucoma con la perfusión de DARZALEX®. Si se presentan síntomas oculares, interrumpir la perfusión de DARZALEX® y solicitar una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX®.

Interferencia con la prueba serológica

Daratumumab se une al CD38 en los eritrocitos y da como resultado positivo a la prueba de antiglobulinas indirecta (prueba de Coombs indirecta). El resultado positivo a la prueba de antiglobulinas indirecta relacionada con daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última perfusión de daratumumab. Daratumumab unido a los eritrocitos enmascara la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del tipo sanguíneo ABO y Rh del paciente no son afectadas (ver sección *Interacciones farmacológicas – Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio*).

Notificar a los centros de transfusión sanguínea de esta interferencia en las pruebas serológicas e informar a los bancos de sangre que un paciente ha recibido DARZALEX®. Tipificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar DARZALEX® (ver sección *Dosis y administración – Información importante sobre la dosificación*).

Neutropenia

DARZALEX® puede incrementar la neutropenia inducida por la terapia basal (ver sección *Reacciones adversas – Experiencia en estudios clínicos*).

Monitorear periódicamente los recuentos completos de las células sanguíneas durante el tratamiento según la información para prescribir del fabricante para las terapias basales. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Considerar suspender DARZALEX® hasta la recuperación de los neutrófilos.

Trombocitopenia

DARZALEX® puede incrementar la trombocitopenia inducida por la terapia basal (ver sección *Reacciones adversas - Experiencia en estudios clínicos*).

Monitorear periódicamente los recuentos completos de células sanguíneas durante el tratamiento según la información para prescribir del fabricante para las terapias basales.

Considerar suspender DARZALEX® hasta la recuperación de las plaquetas.

Interferencia con la determinación de la respuesta completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas séricas utilizados para el monitoreo clínico de la proteína M endógena (ver sección *Interacciones farmacológicas - Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio*). Esta interferencia puede impactar en la determinación de la respuesta completa y en la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Toxicidad embrionofetal

Basado en el mecanismo de acción, DARZALEX® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. DARZALEX® puede causar depleción de las células inmunitarias fetales y disminución de la densidad ósea. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis (ver sección *Uso en poblaciones específicas - Embarazo, Mujeres y varones con potencial reproductivo*).

La combinación de DARZALEX® con lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar malformaciones congénitas y la muerte del feto. Consultar la información para prescribir de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras partes de la ficha técnica:

- Reacciones relacionadas a la perfusión (ver sección *Advertencias y precauciones – Reacciones a la perfusión*).
- Neutropenia (ver sección *Advertencias y precauciones - Neutropenia*).
- Trombocitopenia (ver sección *Advertencias y precauciones - Trombocitopenia*).

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg / kg) de 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX® como monoterapia. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, reacciones relacionadas a la perfusión, trombocitopenia, diarrea, estreñimiento, anemia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, edema periférico, náuseas, tos, pirexia, disnea y astenia.

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado no apto para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluó en MAIA (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recientemente diagnosticado*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 7 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para lenalidomida-dexametasona (Rd).

Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd fueron neumonía (15% en DRd frente al 8% para Rd), bronquitis (4% en DRd frente al 2% para Rd) y deshidratación (2% en DRd frente al < 1% en Rd).

Tabla 7. Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo DRd en MAIA

Sistema corporal Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^b	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^c	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones relacionadas a la perfusión ^d	41	2	< 1	0	0	0
Edema periférico ^e	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	34	3	< 1	26	3	< 1
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral

Specialist: YBD

MAF revision: CR

QC: ALR

HA approval date

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

- del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.
- ^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis.
- ^c Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.
- ^d La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.
- ^e Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, inflamación periférica.
- ^f Disnea, disnea de esfuerzo.
- ^g Tos, tos productiva.
- ^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anomalías de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir del estado basal se describen en Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en MAIA

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

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

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona se evaluó en ALCYONE (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recientemente diagnosticado*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), y de 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para VMP.

Las reacciones adversas graves con una incidencia al menos 2% mayor en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP fueron neumonía (11% en D-VMP frente al 4% en VMP), infección del tracto respiratorio superior (5 % en D-VMP frente al 1% en VMP) y edema pulmonar (2% en D-VMP frente al 0% en VMP).

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes y con una frecuencia al menos 5% mayor en el grupo D-VMP en ALCYONE

Sistema corporal Reacción adversa	D-VMP (N = 346)			VMP (N = 354)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones relacionadas a la perfusión ^c	28	4	1	0	0	0
Edema periférico ^d	21	1	< 1	14	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^f	13	2	1	5	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^g	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D= daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona

^a Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, traqueobronquitis, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral y sepsis pulmonar.

^c La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.

^d Edema periférico, edema generalizado, inflamación periférica.

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea por esfuerzo

^g hipertensión, incremento de la presión arterial

Las anomalías de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal están descritas en la Tabla 10.

Tabla 10. Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en ALCYONE

	D-VMP (N = 346) %			VMP (N = 354) %		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Anemia	47	18	0	50	21	0
--------	----	----	---	----	----	---

Clave: D= daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona se evaluó en CASSIOPEIA (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recientemente diagnosticado*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEX® hasta el día 100 posterior al trasplante. La mediana de la duración del tratamiento de inducción/ASCT/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para DVTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para VTd.

Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor al 2% en el grupo DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% en DVTd frente al < 1% en VTd) y neumonía (6% en DVTd frente al 4% en VTd).

Tabla 11: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo DVTd en CASSIOPEIA

Sistema Corporal Reacción Adversa	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones relacionadas a la perfusión ^a	35	3	<1	0	0	0
Pirexia	26	2	<1	21	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	<1
Vómito	16	2	0	10	2	0
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

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

^a La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio,

rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

^d Tos, tos productiva

Nota: Las toxicidades hematológicas relacionadas con el laboratorio de fueron excluidas y reportadas por separado en la tabla a continuación

Tabla 12: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASSIOPEIA

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

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

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluó en POLLUX (ver sección *Estudios clínicos – Mieloma múltiple recidivante/refractario*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición al DARZALEX® con una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para lenalidomida-dexametasona (Rd).

Las reacciones adversas graves ocurrieron en el 49% de los pacientes en el grupo DRd en comparación con el 42% en el grupo Rd. Las reacciones adversas graves con una incidencia de al menos 2% mayor en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd fueron neumonía (12% en DRd frente al 10% en Rd), infección del tracto respiratorio superior (7% en DRd frente al 4% en Rd), influenza y pirexia (3% en DRd frente al 1% en Rd para cada uno).

Las reacciones adversas produjeron discontinuaciones en el 7% (n=19) de los pacientes en el grupo DRd frente al 8% (n=22) en el grupo Rd.

Tabla 13: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con una frecuencia de al menos 5% mayor en el grupo DRd en POLLUX

Reacción Adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	65	6	<1	51	4	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones a la perfusión ^b	48	5	0	0	0	0
Fatiga	35	6	<1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	30	0	0	15	0	0
Disnea ^d	21	3	<1	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0

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

- ^a Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus sincitial respiratorio, faringitis estafilocócica, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis estreptocócica, traqueítis, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, tonsilitis aguda, infección por rinovirus.
- ^b La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.
- ^c Tos, tos productiva, tos alérgica
- ^d Disnea, disnea por esfuerzo

Las anormalidades de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal están descritas en la Tabla 14.

Tabla 14: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en POLLUX

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

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib y dexametasona se evaluó en CASTOR (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 15 reflejan la exposición a DARZALEX® con una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd).

Las reacciones adversas graves ocurrieron en el 42% de los pacientes en el grupo DVd en comparación con el 34% en el grupo Vd. Las reacciones adversas graves con una incidencia de al menos 2% mayor en el grupo DVd en comparación con el grupo Vd fueron infección del tracto respiratorio superior (5% en DVd frente al 2% en Vd), diarrea y fibrilación auricular (2% en DVd frente al 0% en Vd para cada uno).

Las reacciones adversas produjeron discontinuaciones en el 7% (n=18) de los pacientes en el grupo DVd frente al 9% (n=22) en el grupo Vd.

Tabla 15: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y con una frecuencia de al menos 5% mayor en el grupo DVd en CASTOR

Reacción Adversa	Dvd (N=243)			Vd(N=237)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensitiva periférica	47	5	0	38	6	<1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Reacciones relacionadas a la perfusión ^a	45	9	0	0	0	0
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0

Infecciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	44	6	0	30	3	<1
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	<1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	27	0	0	14	0	0
Disnea ^e	21	4	0	11	1	0

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

- ^a La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.
- ^b Edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica
- ^c Infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus sincicial respiratorio, faringitis por estafilococo, tonsilitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis por estreptococo, traqueítis, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, tonsilitis aguda, infección por rinovirus.
- ^d Tos, tos productiva, tos alérgica
- ^e Disnea, disnea por esfuerzo

Las anomalías de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento están descritas en la Tabla 16.

Tabla 16: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASTOR

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

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

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona dos veces por semana (20/56 mg/m²)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona dos veces por semana se evaluó en CANDOR (ver sección Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 17 reflejan la exposición a DARZALEX® con una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el brazo de carfilzomib-dexametasona (Kd).

Las reacciones adversas graves ocurrieron en el 56% de los pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con Kd y en el 46% de los pacientes que recibieron Kd. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% en DKd frente al 9% en Kd), pirexia (4.2% en DKd frente al 2.0% en Kd), influenza (3.9% en DKd frente al 1.3% en Kd), sepsis (3.9% en DKd frente al 1.3% en Kd), anemia (2.3% en DKd frente al 0.7% en Kd), bronquitis (1.9% en DKd frente al 0% en Kd) y diarrea (1.6% en DKd frente al 0% en Kd). Las reacciones adversas mortales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento de estudio ocurrieron en el 10% de los 308 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con Kd frente al 5% de los 153 pacientes que recibieron Kd. La reacción adversa mortal más frecuente fue infección (4.5% frente al 2.6%).

La discontinuación permanente de DARZALEX® debido a una reacción adversa ocurrió en el 9% de los pacientes. Las reacciones adversas (>1%) que dieron lugar a la discontinuación permanente de DARZALEX® incluyeron neumonía.

Las reacciones relacionadas a la perfusión que ocurrieron el día de la administración de cualquier dosis de DARZALEX® o al día siguiente ocurrieron en el 18% de los pacientes y que ocurrieron el día de la administración de la primera dosis de DARZALEX® o al día siguiente ocurrieron en el 12%.

Tabla 17: Reacciones adversas (≥ 15%) en pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd) en CANDOR

Reacción adversa	DKd (N=308)		Kd (N=153)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones relacionadas a la perfusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1.9	15	0.7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^g	7	29	3.3
Neumonía	18 ^g	13	12	9
Bronquitis	17	2.6	12	1.3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	3.9	14	0.7
Náuseas	18	0	13	0.7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3.9	22	2.6
Trastornos psiquiátricos				

Insomnio	18	3.9	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1.9	10	1.3

Clave: D=daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a La incidencia de reacciones relacionadas a la perfusión está basada en un grupo de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción cutánea, mialgia, hipotensión, incremento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción cutánea, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema de párpados, insuficiencia renal, inflamación de la cara) relacionados con las reacciones a la perfusión ocurrieron 1 día después de la administración de DKd o Kd.

^b Fatiga incluye fatiga y astenia.

^c La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^e Anemia incluye anemia, disminución de hematocritos y disminución de hemoglobina.

^f Tos incluye tos productiva y tos.

^g Incluye reacciones adversas mortales.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de <15%

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** neutropenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.
- **Trastornos gastrointestinales:** vómito, estreñimiento.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** edema periférico, astenia, escalofríos.
- **Infecciones:** influenza, infección del tracto urinario, sepsis, choque séptico.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, artralgia, dolor torácico musculoesquelético.
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** edema pulmonar.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, prurito.

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona una vez por semana (20/70 mg/m²)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona una vez a la semana se evaluó en EQUULEUS (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 18 reflejan la exposición a DARZALEX® con una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses).

Se reportaron reacciones adversas graves en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes reportadas fueron neumonía (4.7%), infección del tracto respiratorio superior (4.7%), carcinoma de células basales (4.7%), influenza (3.5%), deterioro general de la salud física (3.5%) e hipercalcemia (3.5%). Las reacciones adversas mortales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento de

estudio ocurrieron en el 3.5% de los pacientes que murieron por deterioro general de la salud física, fallo multiorgánico derivado de aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad.

La discontinuación permanente de DARZALEX® debido a una reacción adversa ocurrió en el 8% de los pacientes. No ocurrieron reacciones adversas que conllevaran a la discontinuación permanente de DARZALEX® en más de un paciente.

Las reacciones relacionadas a la perfusión que ocurrieron el día de la administración de cualquier dosis de DARZALEX® o al día siguiente ocurrieron en el 44% de los pacientes. Para los pacientes que recibieron la primera dosis dividida de DARZALEX®, las reacciones relacionadas a la perfusión ocurrieron en el 36% y 4% en el primer y segundo día de la administración de DARZALEX, respectivamente.

Tabla 18: Reacciones adversas (≥15%) de los pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona en EQUULEUS

Reacción adversa	DKd (N=85)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacciones relacionadas a la perfusión ^f	53	12
Pirexia	37	1.2
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^g	53	3.5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3.5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	1.2
Vómito	40	1.2
Diarrea	38	2.4
Estreñimiento	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	35	3.5
Tos ^h	33	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4.7
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	27	1.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0

Dolor en las extremidades	15	0
---------------------------	----	---

Clave: D=daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

^a Trombocitopenia incluye la disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^b Anemia incluye anemia, disminución de hematocritos y disminución de hemoglobina.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.

^e Fatiga incluye fatiga y astenia.

^f La incidencia de reacciones relacionadas a la perfusión está basada en un grupo de síntomas (incluyendo hipertensión, pirexia, erupción cutánea, mialgia, hipotensión, incremento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción cutánea, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema de párpados, insuficiencia renal, inflamación de la cara) relacionados a las reacciones a la perfusión que ocurrieron dentro de 1 día después de la administración de DKd.

^g Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^h Tos incluye tos productiva y tos.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de <15%

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** leucopenia, neutropenia febril.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** edema periférico, escalofríos.
- **Infecciones:** neumonía, infección del tracto urinario, sepsis, choque séptico.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, hiperglucemia, deshidratación, hipocalcemia.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, artralgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, parestesia, neuropatía sensorial periférica.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, erupción cutánea.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con pomalidomida y dexametasona se evaluó en EQUULEUS (ver sección *Estudios clínicos - Mieloma múltiple recidivante/refractario*). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 19 reflejan la exposición a DARZALEX®, pomalidomida y dexametasona (DPd) con una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses).

La incidencia global de las reacciones adversas graves fue 49%. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (7%). Las reacciones adversas produjeron discontinuaciones en el 13% de los pacientes.

Tabla 19: Reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ reportadas en EQUULEUS

Reacción Adversa	DPd (N=103)		
	Todos los grados (%)	Grado 3	Grado 4
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	50	10	0
Reacciones relacionadas a la perfusión ^a	50	4	0
Pirexia	25	1	0
Escalofríos	20	0	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Astenia	15	0	0
Dolor torácico no cardíaco	15	0	0
Dolor	11	0	0
Infecciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^c	50	4	1
Neumonía ^d	15	8	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^e	43	1	0
Disnea ^f	33	6	1
Congestión nasal	16	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Constipación	33	0	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Dolor de espalda	25	6	0
Artralgia	22	2	0
Dolor en extremidades	15	0	0
Dolor óseo	13	4	0
Dolor torácico musculoesquelético	13	2	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	23	2	0
Ansiedad	13	0	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	21	2	0
Temblor	19	3	0
Dolor de cabeza	17	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	16	3	0
Hiperglicemia	13	5	1
Disminución del apetito	11	0	0

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

^a La reacción relacionada a la perfusión incluye términos determinados por los investigadores por estar relacionados con la perfusión.

^b Edema, edema periférico, inflamación periférica.

Specialist: YBD

MAF revision: CR

QC: ALR

HA approval date

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

- c Tonsilitis aguda, bronquitis, laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, rinitis, sinusitis, tonsilitis, infección del tracto respiratorio superior.
- d Infección pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración.
- e Tos, tos productiva, tos alérgica.
- f Disnea, disnea inducida por esfuerzo.

Las anomalías de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento están descritas en la Tabla 20.

Tabla 20: Anormalidades hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en EQUULEUS

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

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

Monoterapia

La seguridad de DARZALEX® se evaluó en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario en tres estudios clínicos abiertos. Los pacientes recibieron 16 mg/kg de DARZALEX®. La mediana de la duración de la exposición fue 3.3 meses (rango: 0.03 a 20.04 meses).

Las reacciones adversas graves fueron reportadas en 51 pacientes (33%). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (6%), deterioro de la salud física general (3%) y pirexia (3%).

Las reacciones adversas produjeron retraso del tratamiento en 24 pacientes (15%), más frecuentemente por las infecciones. Las reacciones adversas produjeron discontinuaciones en 6 pacientes (4%).

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes se describen en la Tabla 21. La Tabla 22 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3-4 reportadas en una tasa $\geq 10\%$.

Specialist: YBD

HA approval date

MAF revision: CR

QC: ALR

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Tabla 21: Reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX®

	DARZALEX® N= 156		
Reacción adversa	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Reacción relacionada a la perfusión ^a	48	3	0
Fatiga	39	2	0
Pirexia	21	1	0
Escalofríos	10	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	27	0	0
Diarrea	16	1	0
Estreñimiento	15	0	0
Vómito	14	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	23	2	0
Artralgia	17	0	0
Dolor en extremidad	15	1	0
Dolor torácico musculoesquelético	12	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	21	0	0
Congestión nasal	17	0	0
Disnea	15	1	0
Infecciones			
Infección del tracto respiratorio superior	20	1	0
Nasofaringitis	15	0	0
Neumonía ^b	11	6	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	15	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	12	1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión	10	5	0

^a La reacción relacionada a la perfusión incluye los términos determinados por los investigadores por estar relacionados a la perfusión.

^b La neumonía también incluye los términos de neumonía por estreptococos y neumonía lobar.

Tabla 22: Anormalidades de laboratorio ($\geq 10\%$) de Grado 3-4 emergentes del tratamiento

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

Reactivación del virus Herpes Zoster

La profilaxis para la reactivación del virus herpes zoster fue recomendada para pacientes en algunos estudios clínicos de DARZALEX®. En estudios de monoterapia, el herpes zoster fue reportado en el 3% de los pacientes. En estudios de terapia combinada, se reportó herpes zoster en el 2-5% de los pacientes que recibieron DARZALEX®.

Infecciones

Las infecciones de Grado 3 o 4 fueron reportados de la siguiente manera:

- Estudios de pacientes con recidiva/refractarios: DVd: 21% frente a Vd: 19%; DRd: 28% frente a Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 37%, Kd^a: 29%; DKd^b: 21%
^a Donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces por semana.
^b Donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez por semana.
- Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; DVTd: 22%; VTd 20%.

La neumonía fue la infección severa reportada con mayor frecuencia (Grado 3 o 4) en los estudios. En estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes.

Las infecciones mortales (Grado 5) se reportaron de la siguiente manera:

- Estudios de pacientes con recidiva/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; DKd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.
^a Donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces por semana.
^b Donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez por semana.
- Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

Las infecciones mortales fueron generalmente poco frecuentes y equilibradas entre los esquemas que contenían DARZALEX® y los grupos de control con activo. Las infecciones mortales se debieron principalmente a la neumonía y sepsis.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

Otros ensayos clínicos

Se han reportado las siguientes reacciones adversas tras la administración de daratumumab y hialuronidasa para inyección subcutánea:

Trastornos del sistema nervioso: Síncope

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la toma de la muestra, medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos líneas abajo con la incidencia de anticuerpos en otros estudios u otros productos de daratumumab puede ser engañosa.

En estudios clínicos de pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® como monoterapia o como terapias combinadas, el 0.35 % (6/1713) de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab emergentes del tratamiento. De estos, 4 pacientes dieron positivo a anticuerpos neutralizantes.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de daratumumab posterior a la aprobación.

Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica, IRR (incluyendo muertes).

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis.

Infecciones: Citomegalovirus, listeriosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al producto biológico tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del producto biológico. Puede comunicarlos directamente a la línea de atención al usuario: Teléfono: 0800 00873, infojanssen@janpe.jnj.com.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este producto biológico.

Interacciones farmacológicas

Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio

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

Daratumumab se une al CD38 en los eritrocitos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos de mitigación de la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditioneitol (DTT, por sus siglas en inglés) para interrumpir la unión de daratumumab o el genotipado. Dado que el sistema de grupos sanguíneos de Kell también es sensible al tratamiento con DTT, suministrar unidades sanguíneas K-negativas después de descartar o identificar los aloanticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT.

Si se requiere de una transfusión de emergencia, administrar eritrocitos compatibles con ABO/Rh sin realizar pruebas cruzadas según las prácticas locales del banco de sangre.

Interferencia con los ensayos de electroforesis e inmunofijación de proteína sérica

Se puede detectar daratumumab con los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteína sérica utilizada para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Pueden ocurrir resultados falso positivo del ensayo de EF e IF en pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando la evaluación inicial de las respuestas completas de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con respuesta parcial persistente muy buena, donde se espera la interferencia de daratumumab, considerar el uso del ensayo de IF específico para daratumumab aprobado por la FDA para distinguir daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

DARZALEX® puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. La evaluación de los riesgos asociados con los productos de daratumumab está basado en el mecanismo de acción y los datos de los modelos animales de bloqueo del antígeno objetivo CD38 (ver sección *Datos*). No existen datos disponibles sobre el uso de DARZALEX® en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de las malformaciones congénitas importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios de reproducción animal.

Se desconoce el riesgo de base estimado de los mayores defectos congénitos y el aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de presentar defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. En la población

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

general de USA, el riesgo de base estimado de defectos congénitos mayores y el aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

La combinación de DARZALEX® y lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar malformaciones congénitas y la muerte del feto. Consultar la información farmacológica de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas en el feto/neonato

Los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) son transferidos a través de la placenta. En base a su mecanismo de acción, DARZALEX® puede causar depleción de la células inmunitarias fetales positivas para CD38 y disminución de la densidad ósea. Postergar la administración de vacunas vivas a neonatos e infantes expuestos *in utero* a DARZALEX® hasta que se complete una evaluación hematológica.

Datos

Información animal

Los ratones que fueron genéticamente modificados para eliminar toda expresión CD38 (ratones knockout CD38) tenían reducida la densidad ósea en el nacimiento que se recuperó a los 5 meses. Los datos de estudios que utilizan modelos animales con bloqueo de CD38 también sugieren la participación de CD38 en la regulación de las respuestas inmunes humorales (ratones), tolerancia inmunológica materno-fetal (ratones) y el desarrollo embrionario temprano (ranas).

Lactancia

Resumen de riesgo

No existen datos sobre la presencia de daratumumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. La inmunoglobulina G materna es conocida por estar presente en la leche humana. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos en la leche materna no ingresan a las circulaciones del neonato e infante en cantidades sustanciales. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante cuando DARZALEX® se administra con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX®. Consultar la información para prescribir de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para obtener información adicional.

Specialist: YBD

HA approval date

MAF revision: CR

QC: ALR

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Mujeres y varones con potencial reproductivo

DARZALEX® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección *Uso en poblaciones específicas - Embarazo*).

Pruebas de embarazo

Con la combinación de DARZALEX® con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, consultar la información para prescribir de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para los requisitos de las pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres con potencial reproductivo.

Anticoncepción

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis. Asimismo, consultar la información para prescribir de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para obtener recomendaciones adicionales sobre la anticoncepción.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX® a la dosis recomendada, el 38% tenían entre 65 a 74 años, y el 15% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en los pacientes más jóvenes (ver sección *Reacciones adversas – Experiencia en estudios clínicos*). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario al tratamiento (n=1213), las reacciones adversas graves que ocurrieron con más frecuencia en pacientes de 65 años y mayores fueron neumonía y sepsis. Dentro del grupo de DKd en CANDOR, ocurrieron reacciones adversas mortales en el 14% de los pacientes de 65 años y mayores en comparación con el 6% de los pacientes menores de 65 años. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n= 710), la reacción adversa grave que ocurrió con más frecuencia en pacientes de 75 años o mayores fue la neumonía.

DESCRIPCIÓN

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) que se une al antígeno CD38. Se produce en las células del ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) utilizando tecnología de ADN recombinante. El peso molecular de daratumumab es aproximadamente 148 kDa.

DARZALEX® (daratumumab) es suministrado como una solución incolora a amarillo pálido libre de preservante para el uso intravenoso en viales de dosis única. El pH es 5.5.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

CD38 es una glicoproteína transmembrana (48 kDa) expresada sobre la superficie de las células hematopoyéticas, incluyendo células del mieloma múltiple y otros tipos de células y tejidos que tiene múltiples funciones, tales como adhesión mediada por el receptor, señalización y modulación de la actividad de la ciclasa e hidrolasa. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k (mAb) que se une al CD38 e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan la CD38 induciendo apoptosis directamente a través del entrecruzamiento mediado por el Fc así como lisis de células tumorales mediada por inmunidad a través de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP por sus siglas en inglés). Un subgrupo de células supresoras derivadas de células mieloides (CD38+MDSC_s), células T reguladoras (CD38+T_{regs}) y células B (CD38+B_{regs}) son reducidas por daratumumab.

Farmacodinámica

Las células NK expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. La disminución en los recuentos absolutos y los porcentajes de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56^{dim}) en sangre periférica total y la médula ósea fueron observados con el tratamiento de DARZALEX®.

Relación exposición-respuesta

La relación exposición-respuesta y la duración de la farmacodinámica de DARZALEX® no se han caracterizado por completo.

Electrofisiología cardíaca

DARZALEX® al ser una proteína grande tiene baja probabilidad de interacciones directas de los canales de iones. No hay evidencia a partir de los datos no clínicos o clínicos que sugieran que DARZALEX® tiene el potencial para retrasar la repolarización ventricular.

Farmacocinética

El área de daratumumab bajo la curva concentración-tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) se incrementa más que proporcionalmente en un rango de dosis de 1 a 24 mg/kg (0.06 a 1.5 veces la dosis recomendada aprobada) como monoterapia o de 1 a 16 mg/kg (0.06 a 1 vez la dosis recomendada aprobada) como terapia combinada.

Después de la administración de la dosis recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia o en terapia combinada, la concentración máxima sérica promedio (C_{max}) fue

aproximadamente 2.7 a 3 veces mayor al final de la dosis semanal en comparación con la primera dosis. El promedio \pm la desviación estándar (DE) a través de la concentración sérica (C_{min}) al final de la dosis semanal fue 573 ± 332 $\mu\text{g/mL}$, cuando DARZALEX® fue administrado como monoterapia y 502 ± 196 a 607 ± 231 $\mu\text{g/mL}$ cuando DARZALEX® fue administrado como terapia combinada. La dosis dividida de la primera dosis resultó en un perfil farmacocinético diferente en el primer día en comparación con la dosis única; sin embargo, se predijeron y observaron concentraciones similares de C_{max} y C_{min} después de la administración de la segunda dosis dividida en el día 2 de semana 1.

Cuando DARZALEX® se administró como monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanzó aproximadamente 5 meses en el período de dosificación de cada 4 semanas (en la perfusión número 21). En el estado estacionario, y el cociente promedio de daratumumab \pm DE acumulada de la C_{max} fue 1.6 ± 0.5 .

Distribución

El volumen de distribución de daratumumab fue 4.7 ± 1.3 L como monoterapia y 4.4 ± 1.5 L como terapia combinada después de la administración de la dosis aprobada.

Eliminación

El aclaramiento de daratumumab disminuyó con el incremento de la dosis y con dosificación múltiple. El promedio \pm DE del aclaramiento lineal se estimó en 171.4 ± 95.3 mL/día y el promedio \pm DE de la semivida terminal estimada asociado con el aclaramiento lineal fue 18 ± 9 días después de la administración de la dosis recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia. La semivida terminal fue similar cuando DARZALEX® se administró como terapia combinada.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de daratumumab como monoterapia o como terapia combinada basado en el sexo, edad (31 a 93 años), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total 1 a 1.5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o aspartato aminotransaminasa (AST) $>$ LSN] e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total 1.5 a 3 veces el LSN y cualquier AST) o insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina (CLcr) 15 - 89 mL/min]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática severa (bilirrubina total $>$ 3 veces el LSN y cualquier AST) en la farmacocinética de daratumumab.

Peso corporal

El volumen de distribución central y el aclaramiento de daratumumab se incrementó con el incremento del peso corporal.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona en pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

MAIA (NCT02252172), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, comparó el tratamiento con 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

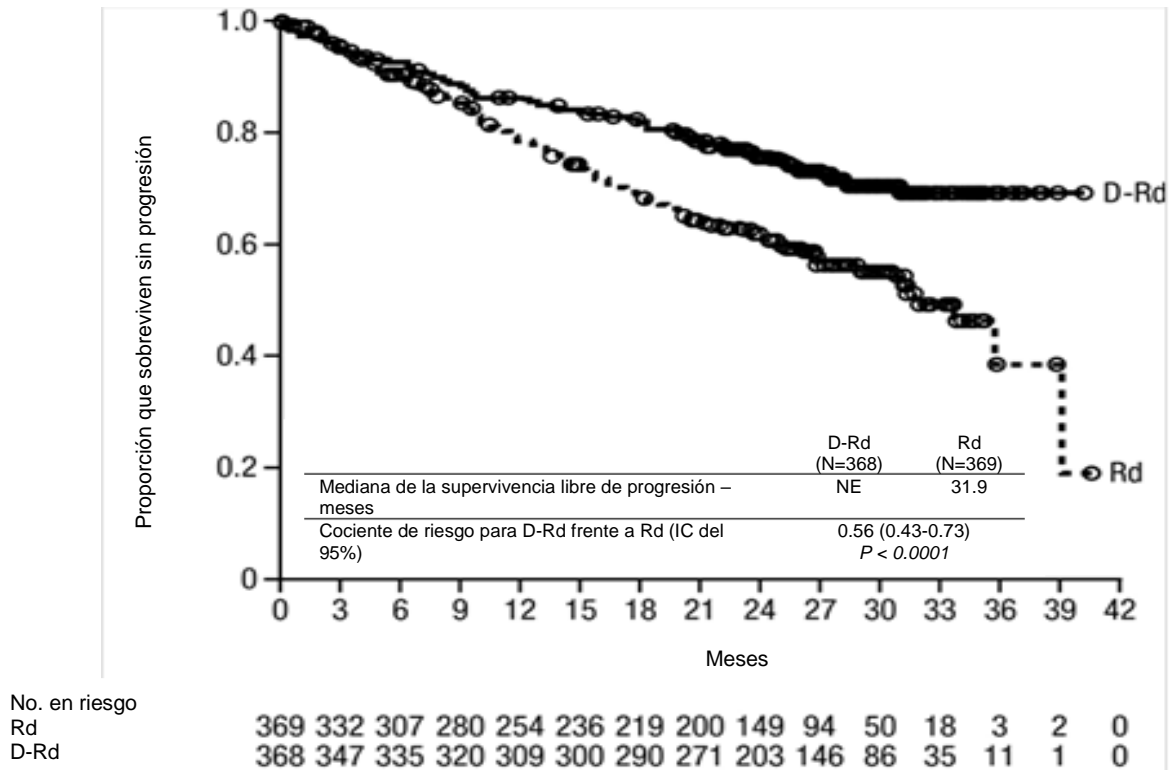
Lenalidomida (25 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dosis bajas por vía oral o intravenosa de 40 mg/semana de dexametasona (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes > 75 años o con índice de masa corporal [IMC] < 18.5). En los días de perfusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró como medicamento previo a la perfusión. Se continuó el tratamiento en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Un total de 737 pacientes fueron aleatorizados: 368 al grupo DRd y 369 al grupo Rd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 73 (rango: 45-90) años, con el 44% de los pacientes ≥ 75 años de edad. El cincuenta y dos (52%) de los pacientes eran varones, 92% blancos, 4% negros o afroamericanos y 1% asiáticos. El tres por ciento (3%) de los pacientes reportó una etnia hispana o latina. El treinta y cuatro por ciento (34%) tuvo una puntuación del estado funcional según Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0, el 50% tuvo una puntuación del estado funcional según ECOG de 1 y el 17% tuvo una puntuación del estado funcional según ECOG de ≥ 2. El 27% tuvo estadio I según el International Staging System (ISS, por sus siglas en inglés), el 43% tuvo estadio II según ISS y el 29% tuvo enfermedad en estadio III según ISS. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) basado en el criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

MAIA demostró una mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd; no se alcanzó la mediana de la SLP en el grupo DRd y fue de 31.9 meses en el grupo Rd (Cociente de riesgo [HR, por sus siglas en inglés] = 0.56; IC del 95%: 0.43; 0.73; p <0.0001) representando una reducción del 44% del riesgo de

progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con DRd. Después de una mediana de seguimiento de 64 meses, la mediana de la SLP fue 61.9 meses (IC del 95%: 54.8, NE) en el grupo DRd y 34.4 meses (IC del 95%: 29.6, 39.2) en el grupo Rd.

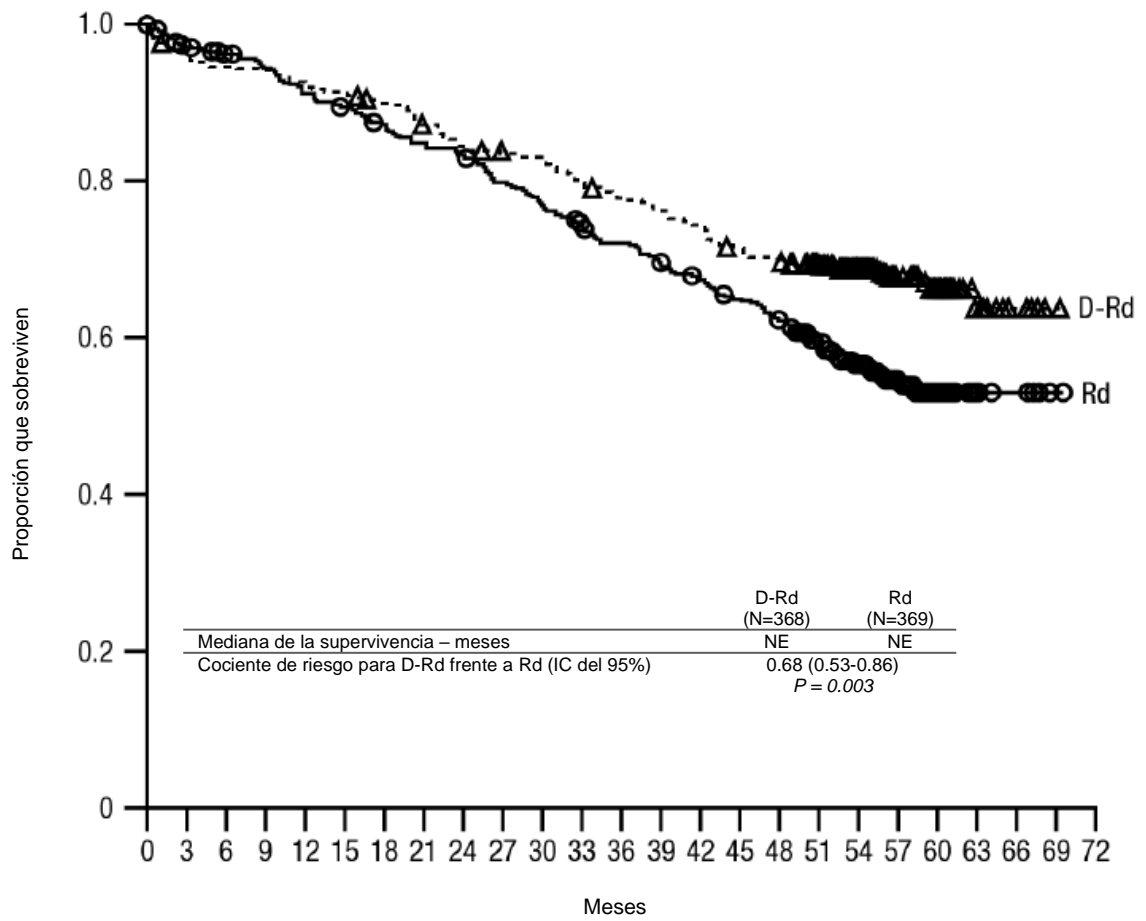
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de SLP en MAIA



^a Mediana de seguimiento de la SLP de 28 meses

Después de una mediana de seguimiento de 56 meses, MAIA demostró una mejoría en la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd (HR = 0.68; IC del 95 %: 0.53, 0.86; p = 0.0013), lo que representa una reducción del 32% en el riesgo de muerte en pacientes tratados en el grupo DRd. No se alcanzó la mediana de la OS en ninguno de los grupos.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de OS en MAIA



No. en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60	63	66	69	72
Rd	369	351	343	336	324	317	308	300	294	281	270	258	251	241	232	223	213	183	134	85	42	14	5	1	0
D-Rd	368	350	346	344	338	334	328	316	305	302	297	286	280	273	266	255	249	228	170	118	63	22	6	1	0

Resultados adicionales de la eficacia de MAIA se presentan en la Tabla 23 a continuación.

Tabla 23: Resultados adicionales de la eficacia de MAIA^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Respuesta general (RCe+RC+ MBRP+RP) n(%) ^a	342 (92.9%)	300 (81.3%)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	112 (30.4%)	46 (12.5%)
Respuesta completa (RC)	63 (17.1%)	46 (12.5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	117 (31.8%)	104 (28.2%)
Respuesta parcial (RP)	50 (13.6%)	104 (28.2%)
RC o mejor (RCe + RC)	175 (47.6%)	92 (24.9%)
Valor p ^b	<0.0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79.3%)	196 (53.1%)
Valor p ^b	<0.0001	
Tasa EMR negativa ^{a,c} , n(%)	89 (24.2%)	27 (7.3%)
IC del 95% (%)	(19.9%, 28.9%)	(4.9%, 10.5%)
Valor de p ^d	<0.0001	
Tasa EMR negativa en pacientes con RC o mejor ^c		
Número de pacientes con RC o mejor	N = 175	N = 92
Tasa EMR negativa, n(%)	89 (50.9%)	27 (29.3%)
IC del 95% (%)	(43.2%, 58.5%)	(20.3%, 39.8%)

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

^a Basada en la población con intención de tratar

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

^c Basada en el umbral de 10⁻⁵ utilizando una ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ)

^d El valor p de la prueba exacta de Fisher.

En los pacientes que respondieron, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue 1.05 meses (rango: 0.2 a 12.1 meses) en el grupo DRd y 1.05 meses (rango: 0.3 a 15.3 meses) en el grupo Rd. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó en el grupo DRd y fue 34.7 meses (IC del 95% 30.8, no estimable) en el grupo Rd.

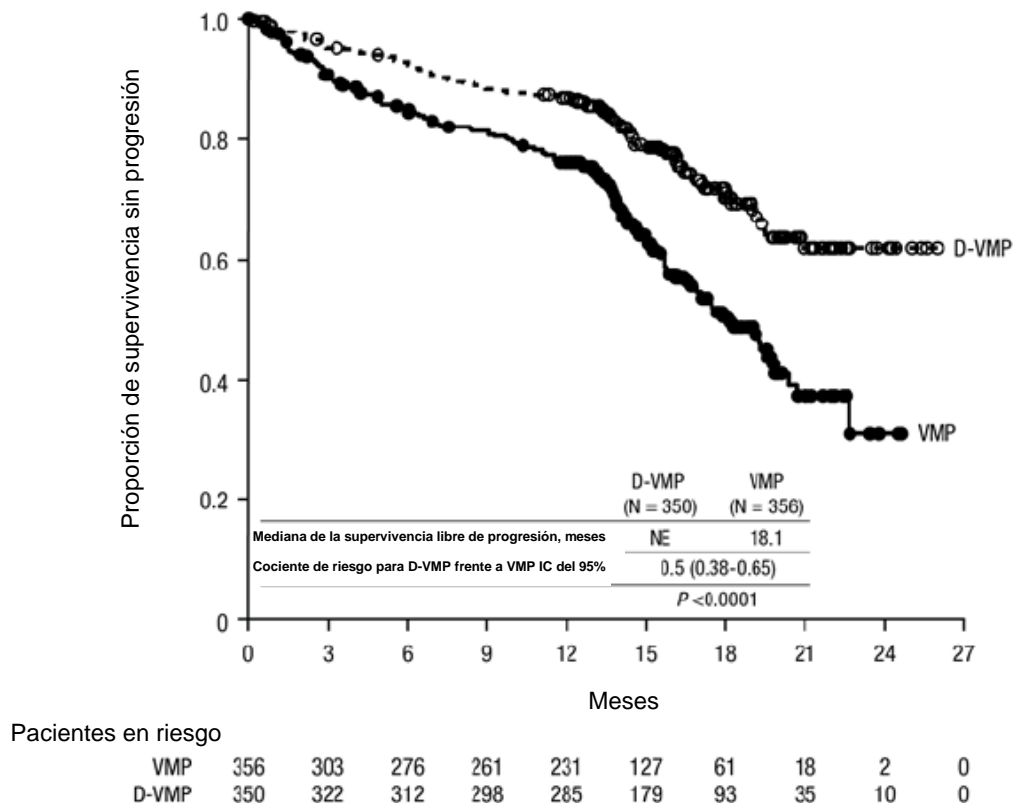
Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

ALCYONE (NCT02195479), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, comparó el tratamiento de 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado no aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Se administró bortezomib por inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1.3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguido por administraciones de una vez por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos de 6 semanas más (Ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Se administró oralmente melfalán a 9 mg/m² y prednisona a 60 mg/m² en los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (Ciclos 1-9). DARZALEX® se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 para el grupo D-VMP y 356 para el grupo VMP. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue 71 (rango: 40-93) años, con 30% de los pacientes \geq 75 años. La mayoría eran de raza blanca (85%), mujeres (54%), el 25% tuvo una puntuación del estado funcional según ECOG de 0, el 50% tuvo una puntuación del estado funcional según el ECOG de 1 y el 25% tuvo una puntuación del estado funcional según ECOG de 2. El 19% de los pacientes tuvo un Estadio I en el Sistema Internacional de Estadificación (ISS, por sus siglas en inglés), el 42% tuvo un estadio II en el ISS y el 38% tuvo un estadio III en el ISS. La eficacia se evaluó por SLP en base al criterio del IMWG y a la supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés).

ALCYONE demostró una mejoría en la SLP en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP (HR = 0.50; IC del 95%: 0.38, 0.65; $p < 0.0001$), representando una reducción del 50% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP. Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de la SLP fue 36.4 meses (IC del 95%: 32.1, 45.9) en el grupo D-VMP y 19.3 meses (IC de 95%: 18.0, 20.4) en el grupo VMP.

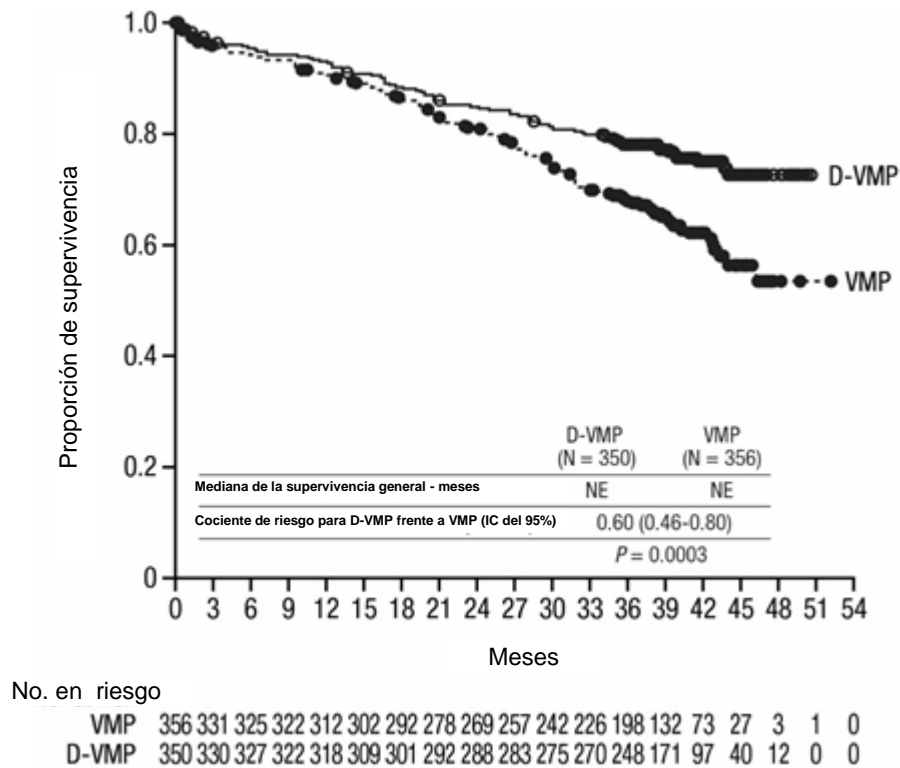
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en ALCYONE^a



^a Mediana de seguimiento de la SLP de 16.5 meses.

Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, ALCYONE demostró una mejoría en la supervivencia general (OS) en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP (HR=0.60; IC del 95%: 0.46, 0.80; p= 0.0003), representando una reducción del 40% en el riesgo de muerte en los pacientes tratados en el grupo D-VMP. No se alcanzó la mediana de la OS en ninguno de los grupos.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de OS en ALCYONE



Los resultados adicionales de la eficacia de ALCYONE se describen en la Tabla 24.

Tabla 24: Resultados adicionales de eficacia de ALCYONE

	D-VMP (N = 350)	VMP (N = 356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	318 (90.9%)	263 (73.9%)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	63 (18.0%)	25 (7.0%)
Respuesta completa (RC)	86 (24.6%)	62 (17.4%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	100 (28.6%)	90 (25.3%)
Respuesta parcial (RP)	69 (19.7%)	86 (24.2%)
Tasa de EMR negativa ^{a, c} n(%)	78 (22.3%)	22 (6.2%)
IC del 95% (%)	(18.0, 27.0)	(3.9, 9.2)
Valor de p ^d	<0.0001	
Tasa de EMR negativa en pacientes con RC o mejor ^c		
Número de pacientes con RC o mejor	N = 149	N = 87
Tasa de EMR negativa n(%)	74 (49.7%)	22 (25.3%)
IC del 95% (%)	(41.4, 58.0)	(16.6, 35.7)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; VMP = bortezomib-melfalán-prednisona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención de tratar.

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

^c Basado en el umbral de 10⁻⁵ utilizando una ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ).

^d Valor p a partir de la prueba exacta de Fisher.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 0.79 meses (rango: 0.4 a 15.5 meses) en el grupo D-VMP y 0.82 meses (rango: 0.7 a 12.6 meses) en el grupo VMP. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo D-VMP y fue de 21.3 meses (rango: 0.5+, 23.7+) en el grupo VMP.

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona en los pacientes aptos para ASCT

CASSIOPEIA (NCT02541383), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activos, comparó el tratamiento de inducción y consolidación con 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple diagnosticado recientemente aptos para ASCT. La fase de consolidación del tratamiento se inició como mínimo 30 días después del ASCT, cuando el paciente se recuperó lo suficiente, y el injerto fue completado. El estudio se limitó a pacientes de 65 años y menores.

Se administró bortezomib por inyección subcutánea (SC) o intravenosa (IV) a una dosis de 1.3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos (Ciclos 1-4) de tratamiento de inducción repetidos de 28 días (4 semanas) y dos ciclos de consolidación (Ciclos 5 y 6) después del ASCT después del ciclo 4. Se administró 100 mg diarios de talidomida por vía oral durante los seis ciclos de bortezomib. Se administró 40 mg de dexametasona (oral o intravenosa) en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y 40 mg en los días 1-2 y 20 mg en los días de dosificación subsecuente (Días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. Se administró 20 mg de dexametasona en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6. En los días de perfusión de

DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como un medicamento previo a la perfusión.

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

La eficacia se evaluó mediante la tasa de Respuesta completa estricta (RCe) en el día 100 posterior al trasplante, la tasa de Respuesta completa (RC) en el día 100 posterior al trasplante y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Tabla 25: Resultados de la eficacia de CASSIOPEIA en el día 100 posterior al trasplante

	DVTd (N=543)	VTd (N=542)
Respuesta general (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) ^a	503 (92.6%)	487 (89.9%)
Respuesta completa exigente (sCR)	157 (28.9%)	110 (20.3%)
Valor p ^b	0.0010	
Respuesta completa (RC)	54 (9.9%)	31 (5.7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	242 (44.6%)	282 (52.0%)
Respuesta parcial (RP)	50 (9.2%)	64 (11.8%)

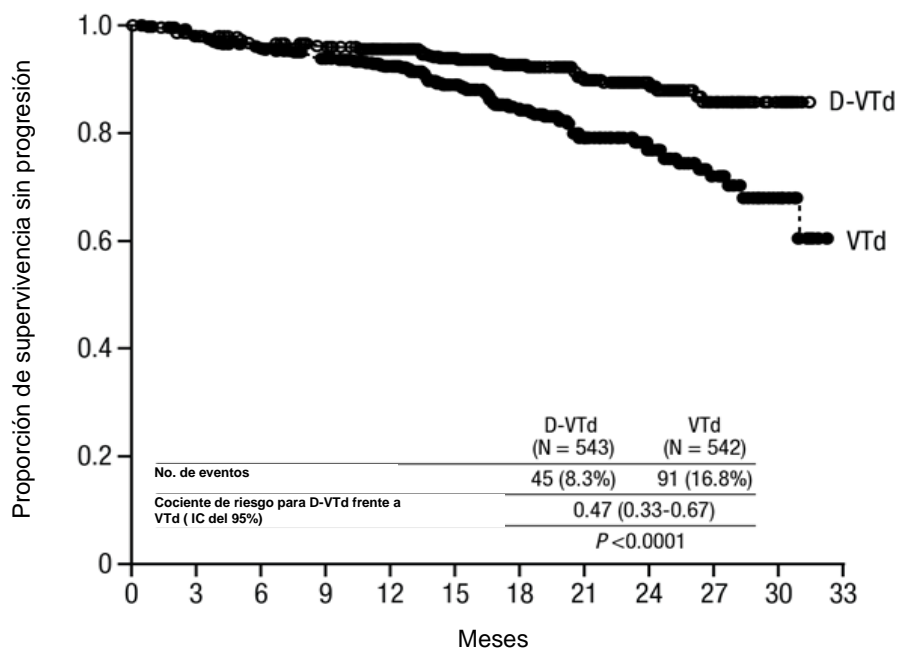
D-VTd = daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd = bortezomib-talidomida-dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar.

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

CASSIOPEIA demostró una mejoría en la SLP en el grupo DVTd en comparación con el grupo VTd; con una mediana de seguimiento de 18.8 meses, la mediana de la SLP no se había alcanzado en ninguno de los grupos. El tratamiento con DVTd causó una reducción en el riesgo de progresión o muerte del 53% en comparación con VTd solo (HR=0.47; IC del 95%: 0.33, 0.67; p<0.0001).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de SLP en CASSIOPEIA^a



No. en riesgo

VTd	542	519	497	475	413	319	233	163	104	50	14	0
D-VTd	543	520	501	492	442	346	261	185	122	61	14	0

^a en base al análisis temporal y el límite para la SLP fue cruzado.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

POLLUX (NCT02076009), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, comparó el tratamiento de 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos una terapia previa. Lenalidomida (25 mg una vez al día oralmente los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días (4 semanas) fue administrada con dosis bajas por vía oral o intravenosa de 40 mg/semana de dexametasona (o una dosis reducida de 20 mg/semana en pacientes > 75 años o con IMC < 18.5). En los días de la perfusión con DARZALEX®, una dosis de 20 mg de dexametasona fue administrada como un medicamento previo a la perfusión y el resto se administró el día después de la perfusión.

Para pacientes con una dosis reducida de dexametasona, la dosis completa de 20 mg fue administrada como un medicamento previo a la perfusión de DARZALEX®. Los ajustes de la dosis para lenalidomida y dexametasona fueron aplicados según la información para

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

prescribir del fabricante. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Un total de 569 pacientes fueron aleatorizados; 286 al grupo DRd y 283 al grupo Rd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre DARZALEX® y el grupo control. La mediana de la edad de los pacientes fue 65 años (rango de 34 a 89 años), el 11% tenía \geq 75 años, 59% varones; 69% blancos, 18% asiáticos y 3% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea previa de terapia. El sesenta y tres por ciento (63%) de los pacientes había recibido trasplante autólogo previo de progenitores hematopoyéticos (ASCT, por sus siglas en inglés). La mayoría de los pacientes (86%) recibió previamente un inhibidor del proteasoma, el 55% de los pacientes había recibido previamente un agente inmunomodulador, incluyendo el 18% de pacientes que habían recibido previamente lenalidomida; y el 44% de los pacientes había recibido previamente un inhibidor del proteasoma previo y un agente inmunomodulador. Al inicio del estudio, el 27% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento. El 18% de los pacientes fueron refractarios sólo al inhibidor del proteasoma, y el 21% fueron refractarios a bortezomib. La eficacia fue evaluada por SLP basada en el criterio del IMWG.

POLLUX demostró una mejoría en la SLP en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd (HR= 0.37; IC del 95%: 0.27, 0.52; $p < 0.0001$), representando una reducción del 63% en el riesgo de la progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd. Después de una mediana de seguimiento de 55 meses, la mediana de la SLP fue 45.0 meses (IC del 95%: 34.1, 53.9) en el grupo DRd y 17.5 meses (IC del 95%: 13.9, 20.8) en el grupo Rd.

Specialist: YBD

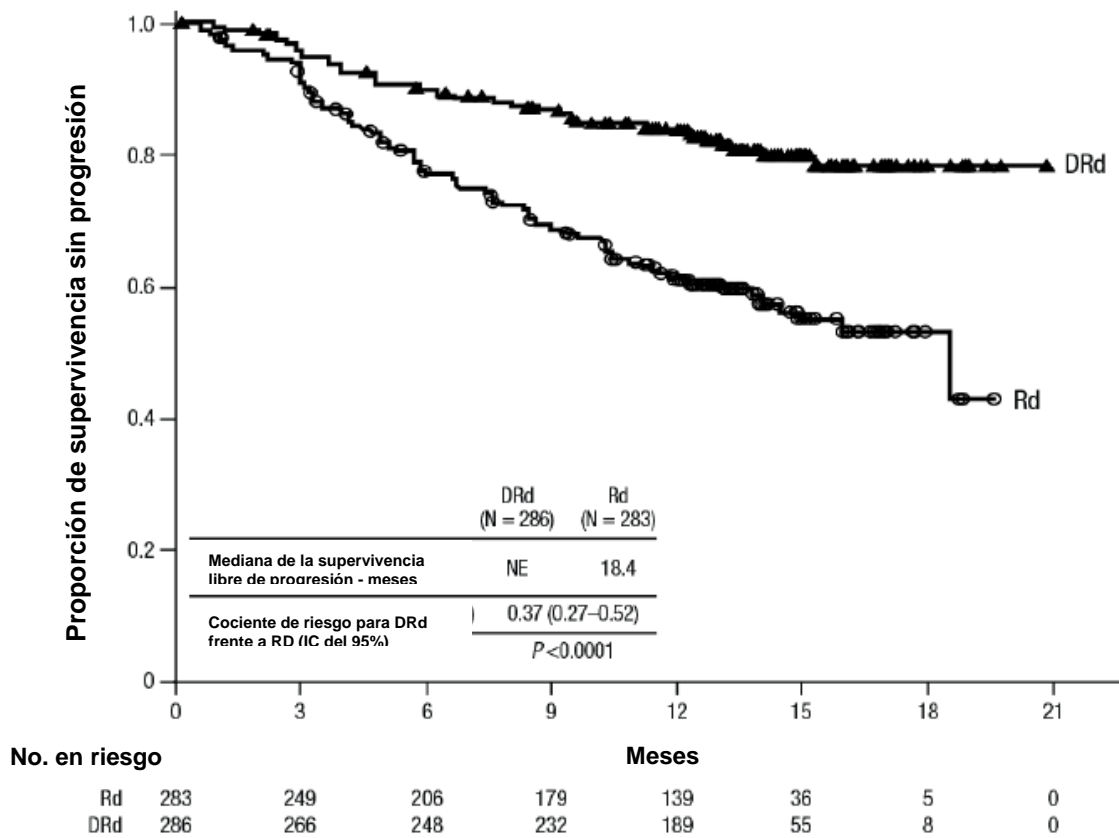
HA approval date

MAF revision: CR

QC: ALR

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Figura 6: Curva Kaplan-Meier de SLP en POLLUX^a

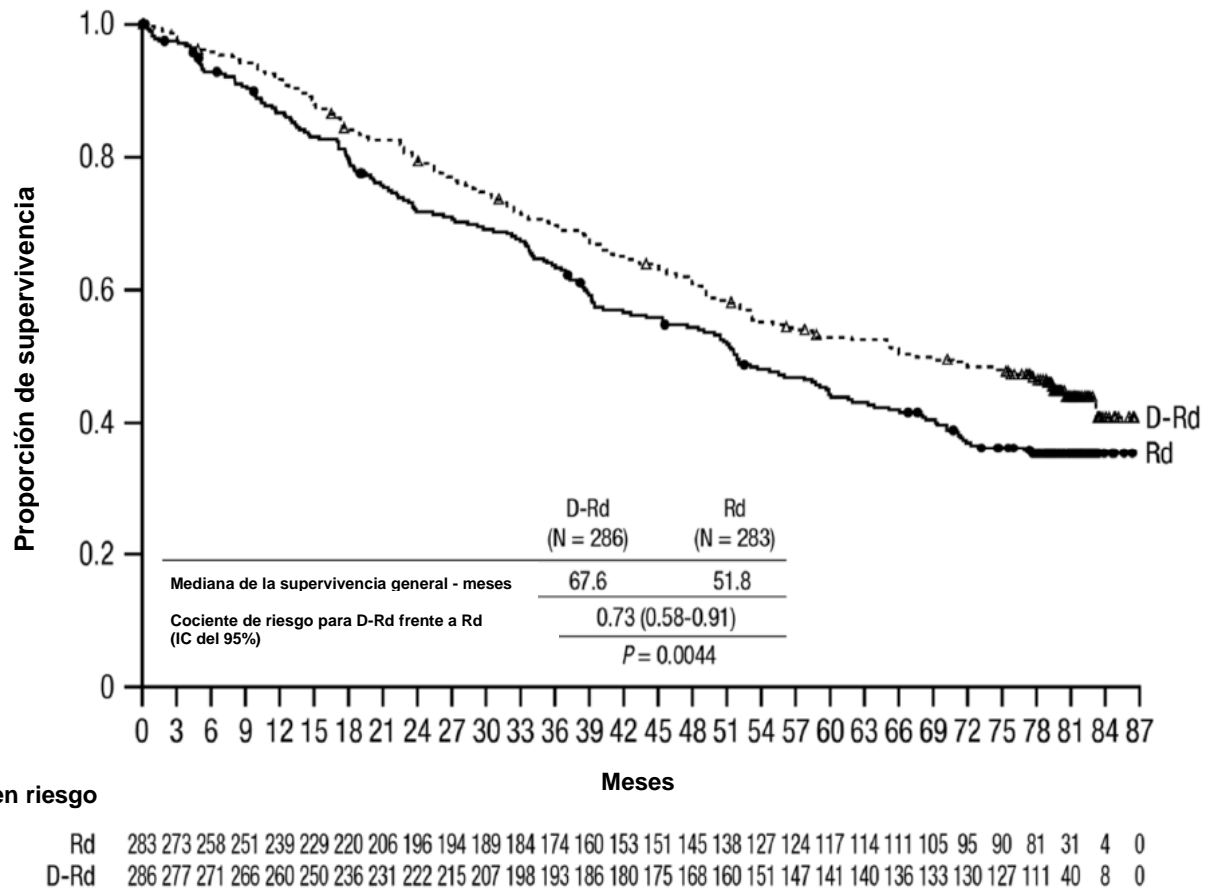


^a Mediana de seguimiento de la SLP de 13.5 meses.

Después de una mediana de seguimiento de 80 meses, POLLUX demostró una mejoría en la supervivencia general (SG) en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd (HR = 0.73; IC del 95%: 0.58, 0.91; *p* = 0.0044), lo que representa una reducción del 27% en el riesgo de muerte en pacientes tratados en el grupo DRd.

La mediana de la SG fue 67.6 meses en el grupo DRd y 51.8 meses en el grupo Rd.

Figura 7: Curva Kaplan-Meier de SG en POLLUX



Los resultados adicionales de eficacia de POLLUX son descritos en la Tabla 26.

Tabla 26: Resultados adicionales de eficacia de POLLUX^a

	DRd (N=286)	Rd (N=283)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	261 (91.3%)	211 (74.6%)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	51 (17.8%)	20 (7.1%)
Respuesta completa (RC)	70 (24.5%)	33 (11.7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	92 (32.2%)	69 (24.4%)
Respuesta parcial (RP)	48 (16.8%)	89 (31.4%)

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

^a Basado en la población por intención de tratar

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

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 1 mes (rango: 0.9 a 13 meses) en el grupo DRd y 1.1 meses (rango: 0.9 a 10 meses) en el grupo Rd. La mediana de la duración de la respuesta no había sido alcanzada en el grupo DRd (rango: 1+ a 19.8 + meses) y fue 17.4 meses (rango: 1.4 a 18.5+ meses) en el grupo Rd.

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

CASTOR (NCT02136134), un estudio abierto, aleatorizado, controlado con activo, de fase 3, comparó el tratamiento de 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd), con el tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa. Bortezomib fue administrado por inyección SC o inyección IV a una dosis de 1.3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de 21 días (3 semanas) por un total de 8 ciclos. Dexametasona fue administrada oralmente a 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 a una dosis reducida de 20 mg/semana en pacientes > 75 años, con IMC < 18.5, con diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a la terapia con esteroides. En los días de la perfusión de DARZALEX®, 20 mg de la dosis de dexametasona fue administrada como un medicamento previo a la perfusión. Para pacientes con una dosis reducida de dexametasona, la dosis completa de 20 mg fue administrada como un medicamento previo a la perfusión de DARZALEX®. Bortezomib y dexametasona fueron administradas por 8 ciclos de 3 semanas en ambos grupos del tratamiento; mientras que DARZALEX® fue administrado hasta la progresión de la enfermedad. Sin embargo, la dosis de 20 mg de dexametasona fue continuada como un medicamento previo a la perfusión de DARZALEX® en el grupo DVd. Los ajustes de la dosis para bortezomib y dexametasona fueron aplicados según la información para prescribir del fabricante.

Un total de 498 pacientes fueron aleatorizados; 251 al grupo DVd y 247 al grupo Vd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio del estudio fueron similares entre el grupo de DARZALEX® y el grupo control. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango 30 a 88 años); el 12% tenían ≥ 75 años, 57% varones; 87% blancos, 5% asiáticos y 4% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de terapia previa y el 61% de los pacientes había recibido trasplante autólogo previo de progenitores hematopoyéticos. Sesenta y nueve por ciento (69%) de los pacientes había

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

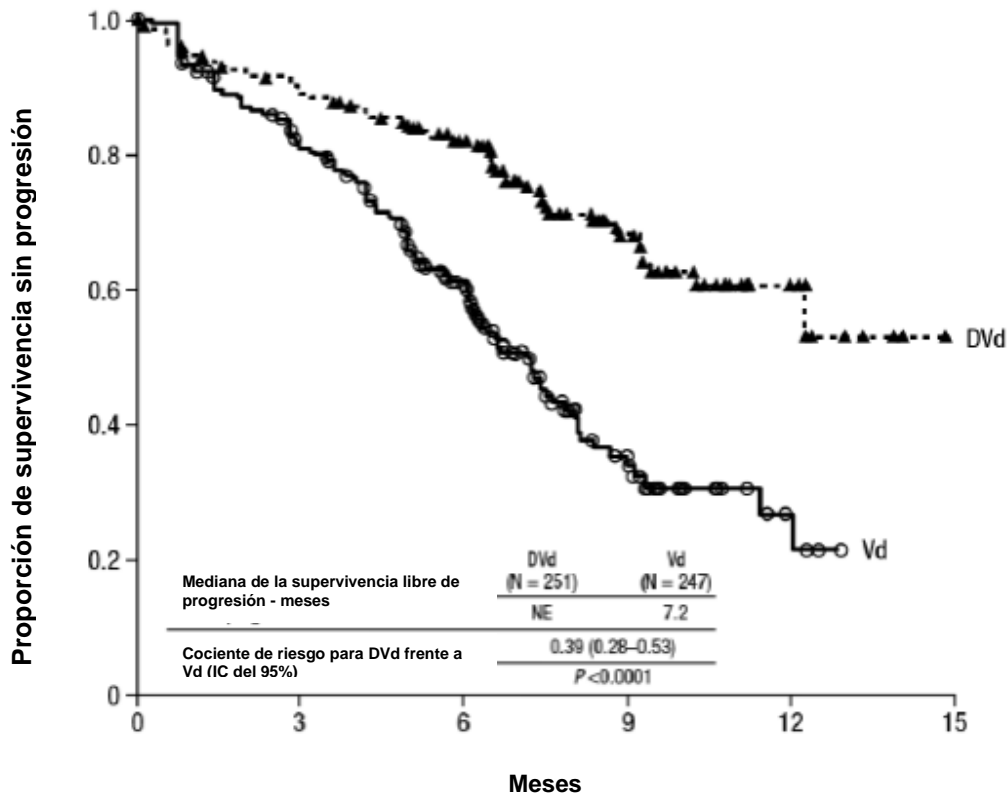
recibido previamente un inhibidor del proteasoma (66% recibió bortezomib) y el 76% de los pacientes recibió un agente inmunomodulador (42% recibió lenalidomida). Al inicio del estudio, el 32% de los pacientes fue refractario a la última línea de tratamiento y las proporciones de pacientes refractarios a cualquier terapia específica previa fueron en general bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. El treinta y tres por ciento (33%) de los pacientes fue refractario solamente a un agente inmunomodulador, con el 24% de los pacientes en el grupo DVd y el 33% de los pacientes en el grupo Vd respectivamente refractarios a lenalidomida. La eficacia fue evaluada por SLP basada en el criterio del IMWG.

CASTOR demostró una mejoría en la SLP en el grupo DVd en comparación con el grupo Vd (HR = 0.39; IC del 95%: 0.28, 0.53; valor-p <0.0001), representando una reducción del 61% en el riesgo de la progresión de la enfermedad o muerte para pacientes tratados con DVd frente a Vd. Después de una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de la SLP fue 16.7 meses (IC del 95%: 13.1, 19.4) en el grupo DVd y 7.1 meses (IC de 95%: 6.2, 7.7) en el grupo Vd.

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CR
QC: ALR
PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Figura 8: Curva Kaplan-Meier de la SLP en CASTOR^a



No. en riesgo

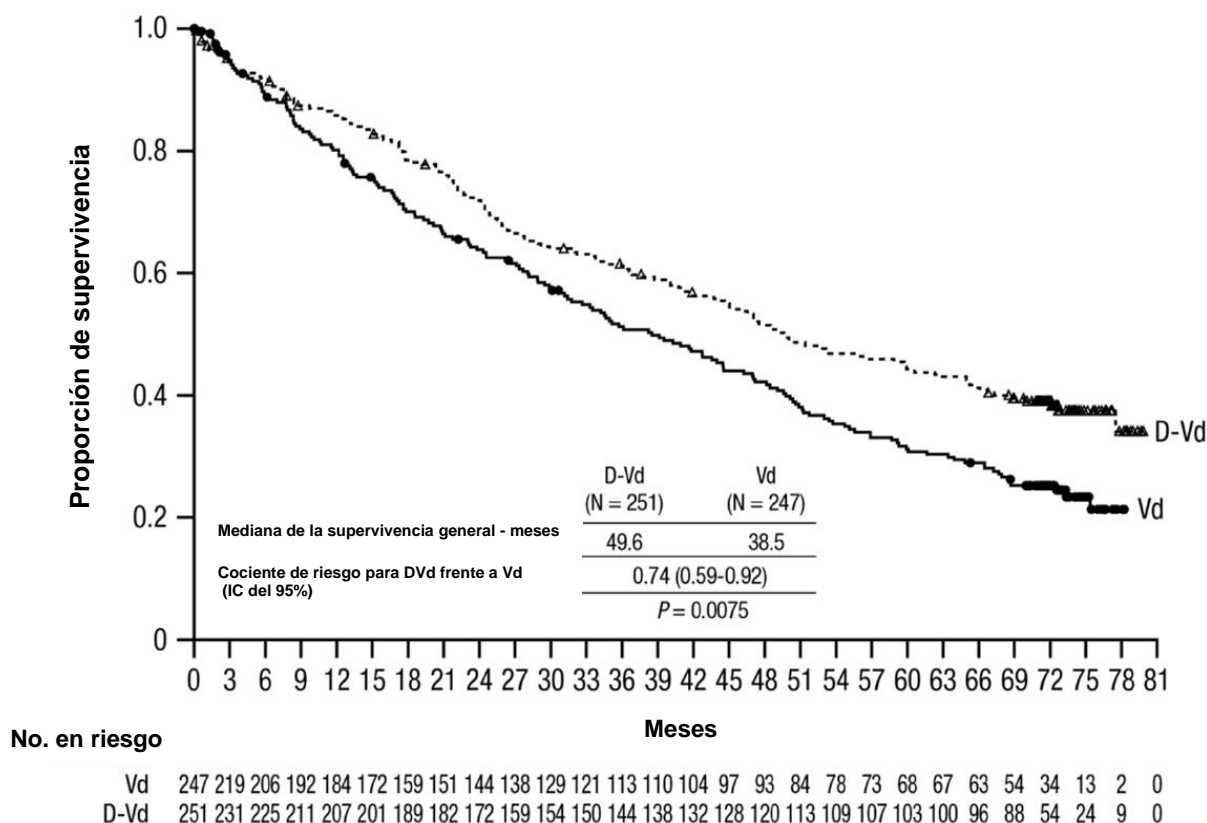
	Vd	247	182	106	25	5	0
	DVd	251	215	146	56	11	0

^a Mediana de seguimiento de la SLP de 7.4 meses.

Después de una mediana de seguimiento de 73 meses, CASTOR demostró una mejoría en la supervivencia general (SO) en el grupo DVd en comparación con el grupo Vd (HR = 0.74; IC del 95 %: 0.59, 0.92; p = 0.0075), lo que representa una reducción del 26% en el riesgo de muerte en pacientes tratados en el grupo DVd.

La mediana de SO fue 49.6 meses en el grupo DVd y 38.5 meses en el grupo Vd.

Figura 9: Curva Kaplan-Meier de la SLP en CASTOR^a



Los resultados adicionales de la eficacia de CASTOR son descritos en la Tabla 27.

Tabla 27: Resultados adicionales de la eficacia de CASTOR^a

	DVd (N=251)	Vd (N= 247)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	199 (79.3%)	148 (59.9%)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (4.4%)	5 (2.0%)
Respuesta completa (RC)	35 (13.9%)	16 (6.5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	96 (38.2%)	47 (19.0%)
Respuesta parcial (RP)	57 (22.7%)	80 (32.4%)

DVd = daratumumab – bortezomib – dexametasona; Vd = bortezomib – dexametasona

^a Basada en la población por intención de tratar

^b Valor p a partir de la prueba del Chi cuadrado de Cochran Mantel Haenszel

En los pacientes que respondieron, la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 0.8 meses (rango: 0.7 a 4 meses) en el grupo DVd y 1.5 meses (rango: 0.7 a 5 meses) en el grupo Vd. La mediana de duración de la respuesta no había sido alcanzada en el grupo DVd (rango: 1.4+ a 14.1+ meses) y fue 7.9 meses (1.4+ a 12+ meses) en el grupo Vd.

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona dos veces por semana (20/56 mg/m²)

CANDOR (NCT03158688) fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluó la combinación de DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona (DKd) dos veces por semana frente a carfilzomib y dexametasona (Kd) dos veces por semana en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos de 1 a 3 líneas de terapia previa. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaron: asma persistente moderado o severa conocido en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) conocida con un FEV1 <50% de lo normal previsto e insuficiencia cardíaca congestiva activa. La aleatorización se estratificó mediante el ISS (estadio 1 o 2 frente a estadio 3) en la selección, la exposición previa al inhibidor del proteasoma (sí frente al no), el número de líneas de terapia previa (1 frente a ≥2) o la terapia previa con anticuerpos de diferenciación de grupos antígeno 38 (CD38) (sí frente al no).

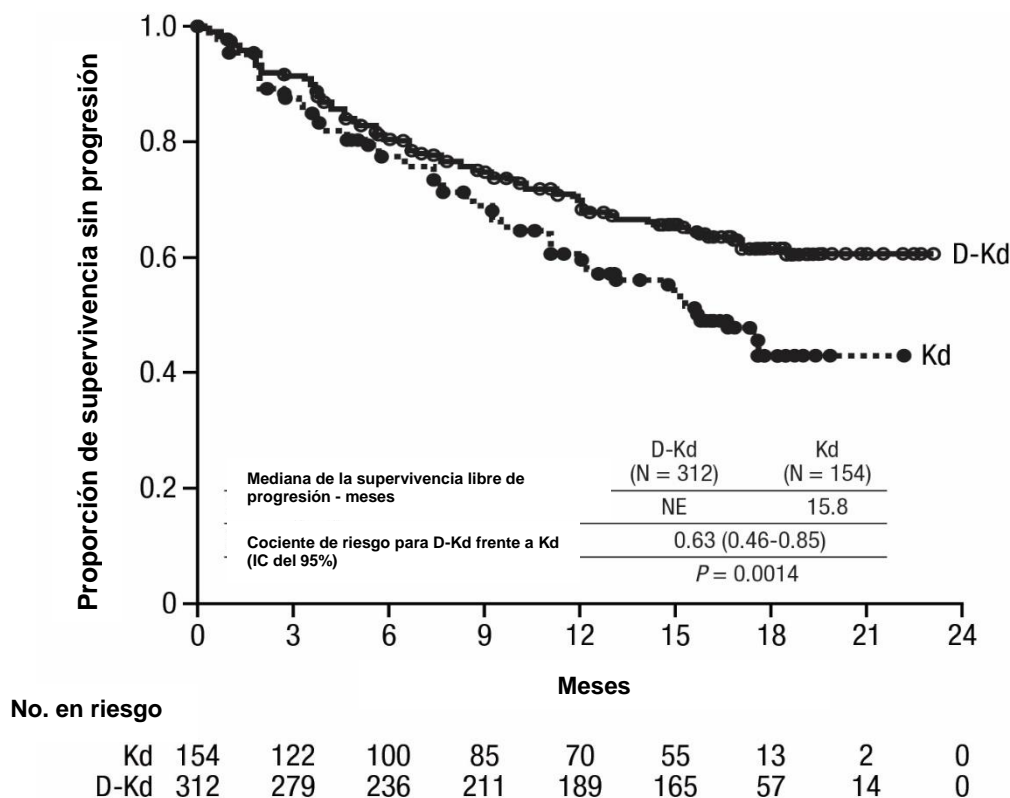
DARZALEX® se administró por vía intravenosa en una dosis de 8 mg/kg en los días 1 y 2 del ciclo 1. Posteriormente, DARZALEX® se administró por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg los días 8, 15 y 22 del ciclo 1; los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; los días 1 y 15 de los ciclos 3 al 6; y el día 1 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. Se administró carfilzomib por vía intravenosa en una dosis de 20 mg/m² en los días 1 y 2 del ciclo 1; en una dosis de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 en el ciclo 1; y en una dosis de 56 mg/m² los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días posteriormente. Se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y luego 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Para pacientes de >75 años con una dosis reducida de dexametasona de 20 mg, la dosis completa de 20 mg se administró como medicamento previo a la perfusión de DARZALEX® en los días en que se administró DARZALEX®. Por otra parte, la dosis de dexametasona se dividió entre los días que se administró carfilzomib en ambos grupos del estudio. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 466 pacientes: 312 en el grupo DKd y 154 en el grupo Kd. Las características demográficas y de la enfermedad en el estado basal fueron similares entre los grupos. La mediana de la edad fue 64 años (rango de 29 a 84 años), 9% tenían ≥ 75 años, 58% varones; 79% blancos, 14% asiáticos y 2% negros. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previo y el 58% de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT) previo. La mayoría de los pacientes (92%) recibieron un IP previo y de estos, el 34% eran refractarios al esquema que contenía IP. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes habían recibido lenalidomida previamente y de estos, el 33% eran refractarios a un esquema que contenía lenalidomida.

La eficacia se evaluó mediante la evaluación del comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés) de la SLP basado en el criterio de respuesta del IMWG. Los resultados de la eficacia se proporcionan en la Figura 8. CANDOR demostró una mejoría en la SLP en el grupo DKd en comparación con el grupo Kd; la mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo DKd y fue 15.8 meses en el grupo Kd (cociente de riesgo [HR]=0.63; IC del

95%: 0.46; 0.85; $p=0.0014$), representando una reducción del 37% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte para los pacientes tratados con DKd frente a Kd.

Figura 10: Curva Kaplan-Meter de la SLP en CANDOR



Los resultados adicionales de la eficacia de CANDOR son descritos en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados adicionales de la eficacia de CANDOR (población con intención de tratar)

	DKd (N=312)	Kd (N= 154)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)	263 (84%)	115 (75%)
IC del 95% (%)	(80, 88)	(67, 81)
Valor p ^a (unilateral)	0.0040	
Respuesta completa (RC)	89 (28%)	16 (10%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	127 (41%)	59 (38%)
Respuesta parcial (RP)	47 (15%)	40 (26%)
Tasa de MRD [-] CR a los 12 meses n(%) ^b	39(12%)	2 (1.3%)
IC del 95% (%)	(9, 17)	(0.2, 4.6)
Valor p ^a (unilateral)	<0.0001	
MRD [-] CR ^b	43 (14%)	5 (3.2%)

DKd = daratumumab-carfilzomib-dexametasona; Kd =carfilzomib-dexametasona; MRD [-] CR= enfermedad residual mínima; IC= intervalo de confianza.

^a Valor p de la prueba estratificada de Chi Cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

^b MRD[-]CR (en un nivel de 10⁻⁵) se define como logro del estado de la CR por IMWG-URC y MRD[-] según lo evaluado mediante el ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ).

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue 1 mes (rango: 1 a 14 meses) en el grupo DKd y 1 mes (rango: 1 a 10 meses) en el grupo Kd. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DKd y fue 16.6 meses (IC del 95%: 13.9, no estimable) en el grupo Kd.

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona una vez por semana (20/70 mg/m²)

EQUULEUS (NCT01998971) fue un estudio abierto, de cohortes múltiples que evaluó la combinación de DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona una vez a la semana en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos de 1 a 3 líneas de terapia previa. Los pacientes que presentaron los siguientes eventos fueron excluidos del estudio: asma persistente moderado o severo conocido en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) conocida con un FEV1 <50% de lo normal previsto, o insuficiencia cardíaca congestiva activa (definida como clasificación III-IV según la New York Heart Association).

A diez pacientes se les administró DARZALEX® en una dosis de 16 mg/kg por vía intravenosa el día 1 del ciclo 1 y a los pacientes restantes se les administró DARZALEX® en una dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa los días 1 y 2 en el ciclo 1. Posteriormente, DARZALEX® se administró por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg los días 8, 15 y 22 del ciclo 1; los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; los días 1 y 15 de los ciclos 3 al 6; y luego el día 1 para los ciclos restantes de cada ciclo de 28 días. Carfilzomib se administró por vía intravenosa una vez por semana en una dosis de 20 mg/m² en el día 1 del ciclo 1 y se aumentó a una dosis de 70 mg/m² los días 8 y 15 del ciclo 1 y los días 1, 8 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días. En los ciclos 1 y 2, se administró 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23; en los ciclos 3 al 6, se administró 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 15 y 16 y en una dosis de 40 mg los días 8 y 22; y a partir del ciclo 7 en adelante, se administró 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1 y 2 y en una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22. Para los pacientes de >75 años, se administró 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa cada semana después de la primera semana. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En el estudio EQUULEUS se enrolaron 85 pacientes. La mediana de la edad de los pacientes fue 66 años (rango: 38 a 85 años), 9% de los pacientes tenían ≥ 75 años; 54% varones; 80% blancos, 3.5% negros y 3.5% asiáticos. Los pacientes en el estudio habían recibido una mediana de 2 líneas de terapia previa. El setenta y tres por ciento (73%) de los pacientes habían recibido un ASCT previo. Todos los pacientes recibieron bortezomib previamente, y el 95% de los pacientes recibieron lenalidomida previamente. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes eran refractarios a lenalidomida y el 29% de los pacientes eran refractarios a un IP y a un IMiD.

Specialist: YBD

MAF revision: CR

QC: ALR

HA approval date

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global utilizando el criterio del IMWG. Los resultados de la eficacia se proporcionan en la Tabla 29. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue 0.95 meses (rango: 0.9, 14.3). La mediana de duración de la respuesta fue 28 meses (IC del 95%: 20.5, no estimable).

Tabla 29: Resultados de la eficacia de EQUULEUS

	N=85
Tasa de respuesta global (TGR)	69 (81%)
IC del 95% (%)	(71, 89)
Respuesta completa estricta (RCe)	18 (21%)
Respuesta completa (CR)	12 (14%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	28 (33%)
Respuesta parcial (RP)	11 (13%)

TRG = RCe +RC+MBRP+RP

IC = Intervalo de confianza

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

EQUULEUS (NCT01998971) fue un estudio abierto en el que 103 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, recibieron 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona hasta la progresión de la enfermedad. La pomalidomida (4 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con bajas dosis de dexametasona oral o con 40 mg/semana de dexametasona por vía intravenosa (dosis reducida de 20 mg/semana en pacientes >75 años o con IMC <18.5). Los días de perfusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la perfusión y la restante se administró el día posterior a la perfusión. Para los pacientes con una dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la perfusión de DARZALEX®.

La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango: 35 a 86 años), el 8% de los pacientes tenían ≥ 75 años. Los pacientes en el estudio habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. El 74% de los pacientes había recibido trasplante autólogo previo de progenitores hematopoyéticos. El 98% de los pacientes recibió tratamiento previo con bortezomib y el 33% de los pacientes recibió previamente carfilzomib. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida, con el 98% de los pacientes tratados previamente con la combinación de bortezomib y lenalidomida. El 89% de los pacientes fueron refractarios a la lenalidomida y el 71% fueron refractarios a bortezomib, el 64% de los pacientes fueron refractarios a bortezomib y lenalidomida.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente usando el criterio del IMWG (ver Tabla 30).

Tabla 30: Resultados de eficacia de EQUULEUS

	N = 103
Tasa de respuesta global (TRG)	61 (59.2%)
IC del 95% (%)	(49.1, 68.8)
Respuesta completa estricta (RCe)	8 (7.8%)
Respuesta completa (RC)	6 (5.8%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	29 (28.2%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17.5%)

TRG = RCe+RC+MBRP+RP

IC = Intervalo de confianza

La mediana de tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 1 mes (rango: 0.9 a 2.8 meses). La mediana de duración de la respuesta fue 13.6 meses (rango: 0.9+ a 14.6+ meses).

Monoterapia

SIRIUS (NCT01985126), fue un estudio abierto que evaluó la monoterapia de DARZALEX® en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos 3 líneas de terapia previa incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador o que eran doble refractarios a un inhibidor del proteasoma y a un agente inmunomodulador. En 106 pacientes, 16 mg/kg de DARZALEX® fue administrado con medicamento previo y posterior a la perfusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de la edad de los pacientes fue 63.5 años (rango: 31 a 84 años), 49% varones y 79% blancos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de terapia previa. Ochenta por ciento de los pacientes habían recibido trasplante autólogo previo de progenitores hematopoyéticos. Las terapias previas incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). Al inicio del estudio, el 97% de los pacientes fueron refractarios a la última línea del tratamiento, el 95% fueron refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y aun agente inmunomodulador, y el 77% fueron refractarios a agentes alquilantes.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente utilizando el criterio del IMWG (ver Tabla 31).

Tabla 31: Resultados de eficacia de SIRIUS

	N= 106
Tasa de respuesta global (TRG)	31 (29.2%)
IC del 95% (%)	(20.8, 38.9)
Respuesta completa estricta (RCe)	3 (2.8%)
Respuesta completa (RC)	0
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	10 (9.4%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17.0%)

TRG = RCe +RC+MBRP+PR

IC = Intervalo de confianza

La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 1 mes (rango: 0.9 a 5.6 meses). La mediana de la duración de la respuesta fue 7.4 meses (rango: 1.2 a 13.1 + meses).

GEN501 (NCT00574288) fue un estudio abierto de escalación de dosis que evaluó DARZALEX® en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos 2 terapias citorreductoras diferentes. En 42 pacientes, 16 mg/kg de DARZALEX® fue administrado con medicamento previo y posterior a la perfusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de la edad del paciente fue 64 años (rango: 44 a 76 años), 64% varones y 76% blancos. Los pacientes en el estudio habían recibido una mediana de 4 líneas de terapia previa. Setenta y cuatro por ciento de los pacientes habían recibido trasplante autólogo previo de progenitores hematopoyéticos. Las terapias previas incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). Al inicio del estudio, el 76% de los pacientes fueron refractarios a la última línea del tratamiento, 64% de los pacientes fueron refractarios a un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodular, y 60% de los pacientes fueron refractarios a agentes alquilantes.

La tasa de respuesta global fue 36% (IC del 95%: 21.6, 52.0%) con 1 RC y 3 MBRP. La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue 1 mes (rango: 0.5 a 3.2 meses). La mediana de la duración de la respuesta no fue estimable (rango: 2.2 a 13.1+ meses).

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea el inserto para el paciente aprobado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata por cualquiera de los siguientes signos y síntomas de las reacciones relacionadas a la perfusión: Picazón en la nariz, secreción nasal o nariz tapada, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, irritación de la garganta, tos, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento, taquicardia, molestias en el pecho, sibilancias, falta de aire o dificultad para respirar, picazón y visión borrosa (ver sección *Advertencias y precauciones- Reacciones relacionadas a la perfusión*).

Neutropenia

- Aconsejar a los pacientes contactar al profesional de la salud si tienen fiebre (ver sección *Advertencias y precauciones - Neutropenia*).

Trombocitopenia

- Aconsejar a los pacientes contactar al profesional de la salud si notan signos de moretones o sangrado (ver sección *Advertencias y precauciones - Trombocitopenia*).

Interferencia con pruebas de laboratorio

- Aconsejar a los pacientes informar al profesional de la salud, incluyendo el personal de los centros de transfusión sanguínea que están tomando DARZALEX®, en caso de una transfusión planeada (ver sección *Advertencias y precauciones- Interferencia con la prueba serológica*).

Aconsejar a los pacientes que DARZALEX® puede afectar los resultados de algunas pruebas utilizadas para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y pueden ser necesarias pruebas adicionales para evaluar la respuesta (ver sección *Advertencias y precauciones - Interferencia con la determinación de la prueba completa*).

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Advertir a los pacientes que deben informar a los profesionales de la salud si alguna vez tuvieron o podrían tener infección por hepatitis B y que DARZALEX® puede causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*].

Toxicidad embrionofetal

Advertir a las mujeres embarazadas sobre el peligro potencial para el feto. Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo informar al profesional de la salud sobre el embarazo conocido o sospecha de embarazo (ver sección *Advertencias y precauciones - Toxicidad embrionofetal, Uso en poblaciones específicas – Embarazo, Mujeres y varones con potencial reproductivo*).

Recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis (ver sección *Uso en poblaciones específicas – Embarazo, Mujeres y varones con potencial reproductivo*).

Advertir a las pacientes que lenalidomida, pomalidomida o talidomida tienen el potencial de causar daño fetal y que tienen requisitos específicos con respecto a la anticoncepción, pruebas de embarazo, donación de sangre y esperma y transmisión a través del esperma.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato 20 y agua para inyección.

Incompatibilidades

Este producto biológico no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección *Preparación para la administración*.

Periodo de validez

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

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 perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.

Precauciones especiales de conservación

Almacenar de 2°C y 8°C.
No congelar. No agitar.
Para protegerlo de la luz, mantenga el vial en su envase original.
Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del producto biológico, ver *sección Periodo de Validez*.

Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio incoloro tipo I de 5 mL.

Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro de 20 mL.

FABRICADO, ENVASADO Y ACONDICIONADO POR

CILAG AG, SUIZA

Producto:
DARZALEX® 20mg/mL Concentrado para solución para perfusión

Nro de registro:
BE-01073

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

J&J PRODUCTOS MÉDICOS & FARMACÉUTICOS DEL PERÚ S.A.
Av. Enrique Canaval y Moreyra N°. 480. Of. 1. Piso 13.
Urb. Limatambo. San isidro. Lima – Perú.

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO

Teléfono: 0800 00873
infojanssen@janpe.jnj.com

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

USPI 19 enero 2023

Specialist: YBD

HA approval date

MAF revision: CR

QC: ALR

PE_DARA_INJconc(CH-Cil)_PI_USPI Jan 23_V2.2+D_es