

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX



FICHA TÉCNICA

DARZALEX® SC 1800mg/15mL
Daratumumab (120mg/mL)
Solución inyectable
Vía subcutánea

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 15mL contiene:
Daratumumab 1800 mg
Excipientes c.s.p

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

INDICACIONES Y USO

Mieloma múltiple

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

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recientemente diagnosticados no aptos para el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- 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, 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 pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una línea de terapia previa que incluye lenalidomida y un inhibidor del proteasoma.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

- en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que han recibido de una a tres líneas de terapia previa.
- como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas previas de terapia incluyendo un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador o que son doble refractarios a un IP y a un agente inmunomodulador.

Amiloidosis de cadenas ligeras

DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadenas ligeras recientemente diagnosticados.

Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada según la tasa de respuesta [ver sección *Estudios clínicos (Amiloidosis de cadenas ligeras)*]. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en un ensayo o ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso

DARZALEX® SC no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que tienen enfermedad cardíaca de clase IIIB o clase IV según clasificación de la New York Heart Association (NYHA) o estadio IIIB de Mayo fuera de los estudios clínicos controlados [ver sección Advertencias y precauciones (*Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras*)].

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Información importante sobre la dosificación

- **DARZALEX® SC es solo para uso subcutáneo.**
- Administrar los medicamentos antes y después de la administración de DARZALEX® SC para minimizar las reacciones relacionadas con la administración [ver sección *Dosis y administración (Medicamentos concomitantes recomendados)*]
- Tipificar y cribar a los pacientes antes de iniciar DARZALEX® SC.

Dosis recomendada para mieloma múltiple

La dosis recomendada de DARZALEX® SC es de 1800 mg/30 000 unidades (1800 mg de daratumumab y 30000 unidades de hialuronidasa) administrada por vía subcutánea durante aproximadamente 3-5 minutos. Las tablas 1, 2, 3 y 4 proporcionan el esquema de dosificación recomendado cuando DARZALEX® SC se administra como monoterapia o como parte de una terapia combinada.

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CBR
QC: LAA
CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Monoterapia y en combinación con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX® SC - Rd), pomalidomina y dexametasona (DARZALEX® SC-Pd) o carfilzomib y dexametasona (DARZALEX® SC-Kd)

Utilice el esquema de dosificación proporcionado en la Tabla 1 cuando se administre DARZALEX®:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) o
- en combinación con pomalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) o
- en combinación con carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas) o
- como monoterapia.

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con lenalidomida, pomalidomina o carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas) y en 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

Cuando se administra DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada, ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recidivante/refractario)* y la información para prescribir para las recomendaciones de dosificación de los otros medicamentos.

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX® SC -VMP)

Utilice el esquema de dosificación proporcionado en la Tabla 2 cuando se administre DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo 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

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Cuando se administra DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada, ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recientemente diagnosticado)* y la información para prescribir para las recomendaciones de dosificación de los otros medicamentos.

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DARZALEX® SC-VTd)

Utilice el esquema de dosificación proporcionado en la Tabla 3 cuando se administre DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo 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.

Cuando se administra DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada, ver la información para prescribir para las recomendaciones de dosificación de los otros medicamentos.

En combinación con bortezomib y dexametasona (DARZALEX® SC-Vd)

Utilice el esquema de dosificación proporcionado en la Tabla 4 cuando se administre DARZALEX® SC en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas).

Tabla 4: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo 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.

Cuando se administra DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada, ver la información para prescribir para las recomendaciones de dosificación de los otros medicamentos.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Dosis recomendada para amiloidosis de cadenas ligeras

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX® SC - VCd)

Utilice el esquema de dosificación proporcionado en la Tabla 5 cuando DARZALEX® SC se administre en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

Tabla 5: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (total de 8 dosis)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (total de 8 dosis)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad o una máximo de 2 años ^b	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

Administración

Si se olvida una dosis de DARZALEX® SC, administrar la dosis lo antes posible y ajustar el esquema de dosificación para mantener el intervalo de dosificación.

Medicamentos concomitantes recomendados

Pre-medicación

Administrar la pre-medicación 1 a 3 horas antes de cada dosis de DARZALEX® SC:

- 650 a 1 000 mg de acetaminofén por vía oral
- 25 a 50 mg de difenhidramina (o equivalente) por vía oral o intravenosa
- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)

Monoterapia:

Administrar por vía oral o intravenosa 100 mg de metilprednisolona (o equivalente). Considerar reducir la dosis de metilprednisolona a 60 mg (o equivalente) después de la segunda dosis de DARZALEX® SC.

Terapia combinada:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) por vía oral o intravenosa antes de cada administración de DARZALEX® SC.

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

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 administración de DARZALEX® SC (ver sección *Estudios clínicos*).

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

Post-medicación

Administrar la siguiente post-medicación:

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® SC.

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 DARZALEX® SC.

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

Si el paciente no experimenta una reacción importante relacionada con la administración sistémica después de las primeras 3 dosis de DARZALEX® SC, considerar discontinuar la administración de corticosteroides (excluyendo cualquier corticosteroide específico del régimen basal).

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® SC, considerar la discontinuación de estos medicamentos adicionales post-medicación 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® SC y continuar por 3 meses después de haber finalizado el tratamiento [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*].

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CBR
QC: LAA
CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Modificaciones de la dosis debido a reacciones adversas

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

Preparación y administración

DARZALEX® SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores de medicación, verifique las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea DARZALEX® SC para uso subcutáneo. No administre DARZALEX® SC por vía intravenosa.

DARZALEX® SC está listo para ser utilizado.

Preparación

- Retirar el vial de DARZALEX® SC del almacenamiento refrigerado [2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F)] y equilibrarla a temperatura ambiente [15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F)]. Almacenar el vial sin perforar a temperatura ambiente y luz natural durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.
- Extraer 15 mL del vial con una jeringa.
- DARZALEX® SC es compatible con la jeringa de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable. Utilice el producto inmediatamente.
- Después de que la solución de DARZALEX® SC se haya extraído con la jeringa, reemplazar la aguja de transferencia con una tapa de cierre de jeringa. Etiquetar la jeringa de forma adecuada para incluir la vía de administración según los estándares institucionales. Etiquetar la jeringa con la etiqueta despegable.
- Para evitar que la aguja se atasque, conectar la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No lo use si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

Almacenamiento

- Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se usa inmediatamente, almacenar la solución DARZALEX® SC hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental, por 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C) protegidos de la luz, seguidas de no más de 7 horas a 15-30°C y luz ambiental.
- Desechar si el tiempo de almacenamiento excede estos límites.

- Si se almacena en el refrigerador, permita que la solución alcance la temperatura ambiente antes de administrarla.

Administración

- **Inyectar 15 mL de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 7.5 cm [3 pulgadas] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos.** No existen datos disponibles sobre cómo realizar la inyección en otros sitios del cuerpo.
- Rotar los lugares de inyección para inyecciones sucesivas.
- Nunca inyecte DARZALEX® SC en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Pausar o desacelerar la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie pausando o disminuyendo la velocidad de administración, se puede elegir un segundo lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX® SC.

CONTRAINDICACIONES

DARZALEX® SC está contraindicado en pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab, hialuronidasa o cualquiera de los componentes de la formulación [ver sección *Advertencias y precauciones (Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración) y Reacciones adversas (Experiencia posterior de la comercialización)*].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración

Con DARZALEX® SC pueden producirse reacciones relacionadas con la administración sistémica, incluyendo reacciones severas o potencialmente mortales, y reacciones locales en el lugar de la inyección. Se han reportado reacciones fatales con productos que contienen daratumumab, incluyendo DARZALEX® SC [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia después de la comercialización)*].

Reacciones sistémicas

En una población de seguridad agrupada de 898 pacientes con mieloma múltiple (N = 705) o amiloidosis de cadenas ligeras (N = 193) que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de una terapia combinada, el 9% de los pacientes experimentó una reacción sistémica relacionada con la administración (Grado 2: 3.2%, Grado 3: 1%). Las reacciones sistémicas relacionadas con la administración ocurrieron en el 8% de los pacientes con la primera inyección, el 0.3% con la segunda inyección y en forma acumulativa el 1% con las inyecciones posteriores. La mediana del tiempo hasta la aparición fue 3.2 horas (rango: 4 minutos a 3.5 días). De las 140 reacciones sistémicas

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

relacionadas con la administración que ocurrieron en 77 pacientes, 121 (86%) ocurrieron en el día de la administración de DARZALEX® SC. Se han producido reacciones sistémicas retardadas relacionadas con la administración en el 1% de los pacientes.

Las reacciones graves incluyeron hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia, y las reacciones adversas oculares, incluyen derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Otros signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración pueden incluir síntomas respiratorios, como broncoespasmo, congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica y sibilancias, así como reacción anafiláctica, pirexia, dolor torácico, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, hipotensión y visión borrosa.

Medicar previamente a los pacientes con antagonistas del receptor de histamina-1, acetaminofeno y corticosteroides [ver sección *Posología y administración (Medicamentos concomitantes recomendados)*]. Monitorear a los pacientes para detectar reacciones sistémicas relacionadas con la administración, especialmente después de la primera y segunda inyección. Para reacciones anafilácticas o reacciones relacionadas con la administración que pongan en peligro la vida (Grado 4), discontinuar de forma inmediata y permanente DARZALEX® SC. Considerar la posibilidad de administrar corticosteroides y otros medicamentos después de la administración de DARZALEX® SC dependiendo el régimen de dosificación y el historial médico para minimizar el riesgo de reacciones sistémica retardadas (definidas como ocurridas el día después de la administración) relacionadas con la administración [ver sección *Posología y administración (Medicamentos concomitantes recomendados)*].

Se han producido reacciones adversas oculares, incluyendo miopía aguda y estrechamiento del ángulo de la cámara anterior debido a derrames ciliocoroideos con potencial incremento de la presión intraocular o glaucoma, con productos que contienen daratumumab. Si se presentan síntomas oculares, interrumpa DARZALEX® SC y busque una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX® SC.

Reacciones locales

En esta población de seguridad agrupada, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 8% de los pacientes, incluyendo reacciones de Grado 2 en el 0.7%. La reacción en el lugar de la inyección más frecuente (> 1%) fue el eritema en el lugar de la inyección. Estas reacciones locales se produjeron en una mediana de 5 minutos (rango: 0 minutos a 6.5 días) después de comenzar la administración de DARZALEX® SC. Monitorear las reacciones locales y considerar el manejo sintomático.

Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras

Se produjeron reacciones adversas cardíacas severas o mortales en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona [ver sección *Reacciones adversas (Experiencia en estudios clínicos)*]. Se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16% y trastornos cardíacos mortales en el 10% de los pacientes. Los pacientes con enfermedad de clase IIIA según clasificación de NYHA o estadio IIIA de Mayo pueden tener un riesgo

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

mayor. No se estudiaron pacientes con enfermedad de clase IIIB o IV según clasificación de NYHA.

Monitorear a los pacientes con compromiso cardíaco de amiloidosis de cadenas ligeras con más frecuencia para detectar reacciones adversas cardíacas y administrar cuidados de soporte según corresponda.

Neutropenia

Daratumumab 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® SC hasta la recuperación de los neutrófilos. En pacientes con bajo peso corporal que recibieron DARZALEX® SC, se observaron tasas más altas de neutropenia de grado 3-4.

Trombocitopenia

Daratumumab 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® SC hasta la recuperación de las plaquetas.

Toxicidad embrionofetal

Basado en el mecanismo de acción, DARZALEX® SC puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. DARZALEX® SC 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® SC 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® SC con lenalidomida, talidomida o pomalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que lenalidomida, talidomida o pomalidomida pueden causar malformaciones congénitas y la muerte del feto. Consultar la información para prescribir de lenalidomida, talidomida o pomalidomida sobre el uso durante el embarazo.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

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 mediada con daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración 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® SC. Tipificar y cribar a los pacientes antes de iniciar DARZALEX® SC [ver sección *Dosis y administración (Información importante sobre la dosificación)*].

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 tratados con DARZALEX® SC.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración [ver sección *Advertencias y precauciones (Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración)*]
- Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras)*]
- 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.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

La seguridad de DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona se evaluó en un cohorte de PLEIADES de un solo grupo [ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recientemente diagnosticado)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800 mg/ 30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 a la 54 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N = 67) en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona. Entre estos pacientes, el 93% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 19% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 39% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas graves en >5% de los pacientes incluyeron neumonía y pirexia. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes.

La discontinuación permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa ocurrió en el 4.5% de los pacientes. La reacción adversa que conllevó a la discontinuación permanente de DARZALEX® SC en más de 1 paciente fue sepsis neutropénica.

En el 51% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC se produjo discontinuación de la dosis (definidas como retrasos en la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron discontinuación de la dosis en > 5% de los pacientes incluyeron trombocitopenia, neutropenia, anemia y neumonía.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda.

La Tabla 6 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES.

Tabla 6: Reacciones adversas (≥10%) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX® SC-VMP) en PLEIADES.

Reacción adversa	DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (N=67)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	39	0
Bronquitis	16	0
Neumonía ^b	15	7 [#]
Trastornos gastrointestinales		

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Estreñimiento	37	0
Náuseas	36	0
Diarrea	33	3 [#]
Vómitos	21	0
Dolor abdominal ^c	13	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga ^d	36	3
Pirexia	34	0
Edema periférico ^e	13	1 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía sensorial periférica	34	1 [#]
Mareo	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^f	24	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	22	3 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	21	3 [#]
Dolor torácico musculoesquelético	12	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	15	1 [#]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	13	0
Prurito	12	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6 [#]
Hipotensión	10	3 [#]

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, infección por virus sincitial respiratorio bronquitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior y faringitis viral.

^b Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía bacteriana.

^c Dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

^d Fatiga incluye astenia y fatiga.

^e Edema periférico incluye edema, edema periférico e hinchazón periférica.

^f Tos incluye tos y tos productiva.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona incluyeron:

- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** reacción a la perfusión, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos.
- **Infecciones:** herpes zóster, infección del tracto urinario, influenza, sepsis.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, espasmos musculares.
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, parestesia.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalcemia, hiperglucemia.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disnea, edema pulmonar.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

La Tabla 7 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en PLEIADES.

Tabla 7: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX® SC-VMP) en PLEIADES

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Disminución de leucocitos	96	52
Disminución de linfocitos	93	84
Disminución de plaquetas	93	42
Disminución de neutrófilos	88	49
Disminución de hemoglobina	48	19

^a Denominador está basado en la población de seguridad tratada con DARZALEX® SC -VMP (N = 67).

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona se evaluó en un cohorte de PLEIADES de un solo grupo [ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recidivante/refractario)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N = 65) en combinación con lenalidomida y dexametasona. Entre estos pacientes, el 92% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 20% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 48% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas graves en >5% de los pacientes incluyeron neumonía, influenza y diarrea. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.1% de los pacientes.

La discontinuación permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa ocurrió en el 11% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que conllevaron a la discontinuación permanente de DARZALEX® SC en más de 1 paciente fueron neumonía y anemia.

En el 63% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC se produjo discontinuación de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron discontinuación de la dosis en >5% de los pacientes incluyeron neutropenia, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, influenza, disnea e incremento de creatinina en sangre.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fatiga, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea.

La Tabla 8 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en PLEIADES.

Tabla 8: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX® SC-Rd) en PLEIADES

Reacción adversa	DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (N=65)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga ^a	52	5 [#]
Pirexia	23	2 [#]
Edema periférico	18	3 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	5 [#]
Estreñimiento	26	2 [#]
Náuseas	12	0
Vómitos	11	0
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	43	3 [#]
Neumonía ^c	23	17
Bronquitis ^d	14	2 [#]
Infección del tracto urinario	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	31	2 [#]
Dolor de espalda	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^e	22	3
Tos ^f	14	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica sensorial	17	2 [#]
Trastornos psiquiátricos		
Insomnia	17	5 [#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiperglicemia	12	9 [#]
Hipocalcemia	11	0

^a Fatiga incluye astenia y fatiga.

^b Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

^c Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar y neumonía.

^d Bronquitis incluye bronquitis y bronquitis viral.

^e Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^f Tos incluye tos y tos productiva.

[#] Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
 QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor torácico musculoesquelético.
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareo, dolor de cabeza, parestesia.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal.
- **Infecciones:** influenza, sepsis, herpes zoster.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** escalofríos, reacción a la perfusión, reacción en el lugar de la inyección.
- **Trastornos vasculares:** hipotensión, hipertensión.

La Tabla 9 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en PLEIADES.

Tabla 9: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX® SC-Rd) en PLEIADES

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Disminución de leucocitos	94	34
Disminución de linfocitos	82	58
Disminución de plaquetas	86	9
Disminución de neutrófilos	89	52
Disminución de hemoglobina	45	8

^a Denominador está basado en la población de seguridad tratada con DARZALEX® SC-Rd (N = 65).

En combinación con pomalidomida y dexametasona

En APOLLO se evaluó la seguridad de DARZALEX® SC con pomalidomida y dexametasona en comparación con pomalidomida y dexametasona (Pd) en pacientes que habían recibido al menos una línea previa de tratamiento con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP) [ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recidivante/refractario)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en combinación con pomalidomida y dexametasona (n=149) o pomalidomida y dexametasona (n=150). Entre los pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Pd, el 71 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 50 % estuvo expuesto durante más de un año.

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Pd. Las reacciones adversas graves más frecuentes en > 5% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Pd fueron neumonía (15 %) e infección del tracto respiratorio inferior (12%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC -Pd.

La discontinuación permanente del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 2% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Pd.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) fueron fatiga, neumonía, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en APOLLO.

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de pacientes con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DARZALEX® SC en APOLLO

Reacción adversa	DARZALEX® SC-Pd (N = 149)		Pd (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥ 3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥ 3 (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Fatiga ^a	46	13	39	5 [#]
Pirexia	19	0	14	0
Edema periférico ^b	15	0	9	0
Infecciones				
Neumonía ^c	38	23 [@]	27	17 [@]
Infección respiratoria superior ^d	36	1 [#]	22	2 [#]
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	22	5 [#]	14	1 [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	13	0	8	0

Clave: Pd=pomalidomida-dexametasona a

^a Fatiga incluye astenia y fatiga.

^b Edema periférico incluye edema, edema periférico e hinchazón periférica.

^c Neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

^d Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

[#] Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

[@] Se produjeron reacciones adversas de grado 5, n=3 (2.0%) en el grupo de DARZALEX® SC -Pd y n=2 (1.3%) en el grupo de Pd.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC con pomalidomida y dexametasona incluyen:

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** hipocalcemia, hipopotasemia, disminución del apetito, deshidratación.
- **Trastornos del sistema nervioso:** neuropatía sensorial periférica, síncope, dolor de cabeza, parestesia, mareos.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, artralgia.
- **Trastornos psiquiátricos:** Insomnio
- **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, dolor abdominal, vómitos.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, prurito.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** reacciones a la perfusión, escalofríos, reacción en el lugar de la inyección.
- **Infecciones:** infección del tracto urinario, influenza, reactivación de la hepatitis B, herpes zoster, sepsis.
- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión.

La Tabla 11 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en APOLLO.

Tabla 11: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Pd o Pd en APOLLO

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® SC-Pd ^a		Pd ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Disminución de neutrófilos	97	84	84	63
Disminución de leucocitos	95	64	82	40
Disminución de linfocitos	93	59	79	33
Disminución de plaquetas	75	19	60	19
Disminución de hemoglobina	51	16	57	15

Clave: Pd=pomalidomida-dexametasona

^a El denominador se basa en el número de sujetos con un valor de laboratorio basal y posterior al basal para cada prueba de laboratorio: N=148 para DARZALEX® SC -Pd y N=149 para Pd.

En combinación con carfilzomib y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona se evaluó en una cohorte de un solo grupo de PLEIADES [ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recidivante/refractario)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semanas 1 a 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N=66) en combinación con carfilzomib y dexametasona. Entre estos pacientes, el 77 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 27 % estuvo expuesto durante más de un año.

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Se produjeron reacciones adversas graves en el 27% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con carfilzomib y dexametasona. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con carfilzomib y dexametasona.

La discontinuación permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa ocurrió en el 6% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 46% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, insomnio, hipertensión, diarrea, tos, disnea, dolor de cabeza, pirexia, náuseas y edema periférico.

La Tabla 12 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX® SC-Kd) en PLEIADES.

Tabla 12: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX® SC-Kd) en PLEIADES

Reacción adversa	DARZALEX® SC-Kd (N=66)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	52	0
Bronquitis ^b	12	2 [#]
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		
Fatiga ^c	39	2 [#]
Pirexia	21	2 [#]
Edema periférico ^d	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	6 [#]
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^e	32	21 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	29	0
Náuseas	21	0
Vómitos	15	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^f	24	0
Disnea ^g	23	2 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	23	0
Neuropatía periférica sensorial	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	17	2 [#]

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Dolor torácico musculoesquelético	11	0
-----------------------------------	----	---

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral e infección viral del tracto respiratorio superior.

^b Bronquitis incluye la bronquitis y bronquitis viral.

^c Fatiga incluye astenia y fatiga.

^d Edema periférico incluye edema generalizado, edema periférico e hinchazón periférica.

^e Hipertensión incluye incremento de la presión arterial e hipertensión.

^f Tos incluye tos y tos productiva.

^g Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[#] Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona incluyen:

- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis.
- **Infecciones e infestaciones:** neumonía, gripe, infección del tracto urinario, herpes zóster, sepsis.
- **Trastornos del metabolismo y la nutrición:** hiperglucemia, disminución del apetito, hipocalcemia.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, artralgias.
- **Trastornos del sistema nervioso:** parestesia, mareos, síncope.
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacción en el lugar de la inyección, reacciones a la perfusión, escalofríos.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, prurito.
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca
- **Trastornos vasculares:** hipotensión.

La Tabla 13 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona en PLEIADES.

Tabla 13: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥ 30%) que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC -Kd en PLEIADES

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® SC -Kd ^a	
	Todos los grados	Grados 3-4 (%)
Disminución de plaquetas	88	18
Disminución de linfocitos	83	50
Disminución de leucocitos	68	18
Disminución de neutrófilos	55	15
Disminución de hemoglobina	47	6
Disminución del calcio corregido	45	2
Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada	35	5

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX® SC -Kd (N=66).

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Monoterapia

La seguridad de DARZALEX® SC como monoterapia se evaluó en COLUMBA [ver sección *Estudios clínicos (Mieloma múltiple recidivante/refractario)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea o daratumumab 16mg/kg administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX®, el 37% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 1% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 26% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5% de los pacientes. Las reacciones adversas mortales que ocurrieron en más de 1 paciente fueron deterioro de la salud física general, shock séptico e insuficiencia respiratoria.

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que conllevaron a la discontinuación permanente de DARZALEX® SC en más de 2 pacientes fueron trombocitopenia e hipercalcemia.

En el 26% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC se produjo discontinuación de la dosis debido a una reacción adversa. La reacción adversa que requirió discontinuación de la dosis en >5% de los pacientes incluyó trombocitopenia.

Las reacción adversa más frecuente (≥20%) fue infección del tracto respiratorio superior.

La Tabla 14 resume las reacciones adversas en COLUMBA.

Tabla 14: Reacciones adversas (≥10%) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en COLUMBA

Reacción adversa	DARZALEX® (N=260)		Daratumumab intravenoso (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^a	24	1 [#]	22	1 [#]
Neumonía ^b	8	5	10	6 [@]
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	15	1 [#]	11	0.4 [#]
Náuseas	8	0.4 [#]	11	0.4 [#]
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Fatiga ^c	15	1 [#]	16	2 [#]
Reacciones a la perfusión ^d	13	2 [#]	34	5 [#]
Pirexia	13	0	13	1 [#]
Escalofríos	6	0.4 [#]	12	1 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	10	2 [#]	12	3 [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos ^e	9	1 [#]	14	0
Disnea ^f	6	1 [#]	11	1 [#]

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior.

^b Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y neumonía.

^c Fatiga incluye astenia y fatiga.

^d Reacciones a la perfusión incluyen términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la perfusión.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[#] Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

[@] Se produjeron reacciones adversas de grado 5.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC incluyeron:

- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** reacción en el lugar de la inyección, edema periférico.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor torácico musculoesquelético, espasmos musculares.
- **Trastornos gastrointestinales:** estreñimiento, vómitos, dolor abdominal.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio.
- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión.
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia.
- **Infecciones:** bronquitis, influenza, infección del tracto urinario, herpes zoster, sepsis, reactivación del virus de la hepatitis B.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, erupción.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** edema pulmonar.

La Tabla 15 resume las anomalías de laboratorio en COLUMBA.

Tabla 15: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC daratumumab intravenoso en COLUMBA

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® ^a		Daratumumab intravenoso ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Disminución de leucocitos	65	19	57	14
Disminución de linfocitos	59	36	56	36
Disminución de neutrófilos	55	19	43	11
Disminución de plaquetas	43	16	45	14
Disminución de hemoglobina	42	14	39	16

^a Denominador está basado en la población de seguridad tratada con DARZALEX® SC (N = 260) y daratumumab intravenoso (N = 258).

Amiloidosis de cadenas ligeras

Tratamiento combinado con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX® SC -VCd) se evaluó en ANDROMEDA [ver sección *Estudios clínicos (Amiloidosis de cadenas ligeras)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX® SC-VCd, el 74% estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 32% estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 43% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos 5% de los pacientes en el grupo DARZALEX® SC-VCd fueron neumonía (9%), insuficiencia cardíaca (8%) y sepsis (5%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas mortales que ocurrieron en más de un

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
 QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

paciente incluyeron paro cardíaco (4%), muerte súbita (3%), insuficiencia cardíaca (3%) y sepsis (1%).

La discontinuación permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa ocurrió en el 5% de los pacientes. Las reacciones adversas que conllevaron a la discontinuación permanente de DARZALEX® SC en más de 1 paciente fueron neumonía, sepsis y falla cardíaca.

En el 36% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC se produjo discontinuación de la dosis (definidas como retrasos en la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron discontinuación de la dosis en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron infección del tracto respiratorio superior (9%), neumonía (6%), insuficiencia cardíaca (4%), fatiga (3%), herpes zóster (3%), disnea (3%) y neutropenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, edema periférico, estreñimiento, fatiga, neuropatía sensorial periférica, náuseas, insomnio, disnea y tos.

La Tabla 16 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con VCd en ANDROMEDA.

Tabla 16: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX® SC-VCd) con una diferencia entre grupos de $>5\%$ en comparación con VCd en ANDROMEDA

Reacción adversa	DARZALEX® SC-VCd (N=193)		VCd (N=188)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^a	40	1 [#]	21	1 [#]
Neumonía ^b	15	10	9	5
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	6 [#]	30	4
Estreñimiento	34	2 [#]	29	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía sensorial periférica	31	3 [#]	20	2 [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^c	26	4	20	4 [#]
Tos ^d	20	1 [#]	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	12	2 [#]	6	0
Artralgia	10	0	5	0
Espasmos musculares	10	1 [#]	5	0

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Trastornos cardiacos				
Arritmia	11	4	5	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la inyección ^f	11	0	0	0

Sólo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

^a Infección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^b Neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, neumonía por aspiración y neumonía neumocócica.

^c Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^d Tos incluye tos y tos productiva.

^e Arritmia incluye aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, bradicardia, arritmia, bradiarritmia, aleteo cardíaco, extrasístoles, extrasístoles supraventriculares, arritmia ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia auricular, taquicardia ventricular

^f Reacciones en el lugar de la inyección incluyen términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la inyección de daratumumab.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes no incluidas en la Tabla 16 y que ocurrieron en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito.
- **Trastornos del sistema nervioso:** parestesia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración:** reacción a la perfusión, escalofríos.
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca^a, paro cardíaco.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación.
- **Infecciones:** bronquitis, herpes zóster, sepsis, infección del tracto urinario, influenza
- **Trastornos vasculares:** hipertensión
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor torácico musculoesquelético
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** edema pulmonar

^a Insuficiencia cardíaca incluye disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiovascular, disfunción diastólica, edema pulmonar y disfunción ventricular izquierda en el 11% de los pacientes.

La Tabla 17 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC en ANDROMEDA.

Tabla 17: Anomalías hematológicas de laboratorio seleccionadas que empeoran desde el estado basal en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX® SC-VCd) en ANDROMEDA

Anomalías de laboratorio	DARZALEX® SC-VCd		VCd	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Disminución de linfocitos	81	54	71	46
Disminución de hemoglobina	66	6	70	6
Disminución de leucocitos	60	7	46	4
Disminución de plaquetas	46	3	40	4
Disminución de neutrófilos	30	6	18	4

^a Denominador está basado en el número de pacientes con un valor de laboratorio basal y posterior al basal para cada prueba de laboratorio, N = 188 para DARZALEX® SC -VCd y N = 186 para VCd.

Reacciones cardíacas adversas en amiloidosis de cadenas ligeras

Entre los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd, el 72% de los pacientes tenían compromiso cardíaco basal con estadio cardíaco I de Mayo (3%), estadio cardíaco II (46%) y estadio cardíaco III (51%) de Mayo. Se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16% de los pacientes (8% de los pacientes con estadio cardíaco I y II de Mayo y 28% de los pacientes con estadio III). Los trastornos cardíacos graves en >2% de los pacientes incluyeron insuficiencia cardíaca (8%), paro cardíaco (4%) y arritmia (4%). Se produjeron trastornos cardíacos mortales en el 10% de los pacientes (5% de los pacientes con estadio cardíaco I y II de Mayo y 19% de los pacientes con estadio III de Mayo) que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd. Los trastornos cardíacos mortales que ocurrieron en más de un paciente en el grupo de DARZALEX® SC-VCd incluyeron paro cardíaco (4%), muerte súbita (3%) e insuficiencia cardíaca (3%).

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 pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de una terapia combinada, menos del 1% de 819 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab emergentes del tratamiento.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
 QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de una terapia combinada, el 7% de 812 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-rHuPH20 emergentes del tratamiento. Los anticuerpos anti-rHuPH20 no parecieron afectar la exposición a daratumumab. Ninguno de los pacientes que dieron positivo en anticuerpos anti-rHuPH20 dio positivo en 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, reacciones sistémicas a la administración (incluyendo la muerte)

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la línea de atención al usuario 0800 00873 o a través del correo electrónico Infojanssen@janpe.jnj.com

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 ditiotreitól (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.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

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 tratados con DARZALEX® SC 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® SC 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® SC 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 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® SC y lenalidomida, talidomida o pomalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que lenalidomida, talidomida o pomalidomida pueden causar malformaciones congénitas y la muerte del feto. Consultar la información para prescribir de lenalidomida, talidomida o pomalidomida 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® SC 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® SC hasta que se complete una evaluación hematológica.

Datos

Información animal

DARZALEX® SC para inyección subcutánea contiene daratumumab e hialuronidasa. 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).

No se detectó exposición sistémica de hialuronidasa en monos que recibieron 22 000 U/ kg por vía subcutánea (12 veces mayor que la dosis humana) y no hubo efectos sobre el desarrollo embrionofetal en ratones preñados que recibieron 330 000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea al día durante la organogénesis, que es 45 veces mayor que la dosis humana.

No hubo efectos sobre el desarrollo pre y postnatal a través de la madurez sexual en las crías de ratones tratados diariamente desde la implantación hasta la lactancia con 990 000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es 134 veces mayor que las dosis humanas.

Lactancia

Resumen de riesgo

No existen datos sobre la presencia de daratumumab e hialuronidasa 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® SC se administra con lenalidomida, talidomida o pomalidomida, advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX®SC. Consultar la información para prescribir de lenalidomida, talidomida o pomalidomida para obtener información adicional.

Datos

Datos de animales

No se detectó exposición sistémica de hialuronidasa en monos que recibieron 22 000 U/kg por vía subcutánea (12 veces mayor que la dosis humana) y no hubo efectos sobre el desarrollo postnatal a través de la madurez sexual en las crías de ratones tratados diariamente durante la lactancia con 990 000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es 134 veces mayor que la dosis humana.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

DARZALEX® SC 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® SC con lenalidomida, talidomida o pomalidomida, consultar la información para prescribir de lenalidomida, talidomida o pomalidomida 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® SC y durante 3 meses después de la última dosis. Asimismo, consultar la información para prescribir de lenalidomida, talidomida o pomalidomida para obtener recomendaciones adicionales sobre la anticoncepción.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 291 pacientes que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia para el mieloma múltiple recidivante y refractario, el 37% tenían entre 65 y <75 años de edad y el 19% tenían 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la eficacia de DARZALEX® SC entre pacientes ≥ 65 años y pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ de diferencia) en pacientes ≥ 65 años incluyeron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, mareos, tos, disnea, diarrea, náuseas, fatiga y edema periférico. Las reacciones adversas graves que se produjeron con mayor frecuencia ($\geq 2\%$ de diferencia) en pacientes ≥ 65 años incluyeron neumonía.

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Los estudios clínicos de DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada para pacientes con mieloma múltiple no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 214 pacientes que recibieron DARZALEX® SC como terapia combinada con pomalidomida y dexametasona o DARZALEX® SC como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en dosis bajas para el mieloma múltiple reincidido y refractario, el 43% tenían entre 65 y <75 años de edad, y el 18% tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad entre pacientes \geq 65 años (n=131) y < 65 años (n=85). Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia (\geq 5% de diferencia) en pacientes \geq 65 años incluyeron fatiga, pirexia, edema periférico, infección del tracto urinario, diarrea, estreñimiento, vómitos, disnea, tos e hiperglucemia. Las reacciones adversas graves que ocurrieron con mayor frecuencia (\geq 2 % de diferencia) en pacientes \geq 65 años incluyeron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, anemia, COVID-19, colitis isquémica, trombosis venosa profunda, deterioro de la salud física general, embolia pulmonar e infección del tracto urinario.

De los 193 pacientes que recibieron DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada para la amiloidosis de cadenas ligeras, el 35% tenía 65 a <75 años y el 10% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de DARZALEX® SC como parte de una terapia combinada para pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si la efectividad difiere de la de los pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes \geq 65 años fueron edema periférico, astenia, neumonía e hipotensión.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de daratumumab en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes [ver sección *Farmacología clínica (Farmacocinética)*].

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.

La hialuronidasa (humana recombinante) es una endoglicosidasa que se utiliza para incrementar la dispersión y la absorción de fármacos coadministrados cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína monocaténaria glicosilada producida por células del ovario de hámster chino que contienen un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20). La hialuronidasa (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

La inyección de DARZALEX® SC(daratumumab y haluronidasa-fihj) es una solución estéril, sin conservantes, de color incoloro a amarilla y transparente a opalescente que se suministra en un vial de dosis única para administración subcutánea.

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CBR
QC: LAA
CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

CD38 es una glicoproteína transmembrana (48 kDa) expresada sobre la superficie de las células hematopoyéticas, incluyendo células plasmáticas clonales en mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras así como otros tipos de células. La superficie CD38 tiene múltiples funciones, incluyendo 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.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Es despolimerizado por la enzima hialuronidasa de origen natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una vida media de aproximadamente 0.5 días. La hialuronidasa incrementa la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa de DARZALEX® SC actúa localmente. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece dentro de 24 a 48 horas.

Farmacodinamia

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® SC.

Electrofisiología cardíaca

DARZALEX® SC 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® SC tiene el potencial para retrasar la repolarización ventricular.

Relación exposición-respuesta

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

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Farmacocinética

Después de la dosis recomendada de DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana por 8 semanas, la concentración máxima de daratumumab (C_{max}) se incrementó 4.8 veces y el área bajo la curva ($AUC_{0-7 \text{ días}}$) se incrementó 5.4 veces desde la primera dosis hasta la octava dosis como monoterapia. Las concentraciones mínimas máximas de DARZALEX® SC generalmente se observan al final de los regímenes de dosificación semanales en monoterapia y en terapias combinadas. La concentración sérica mínima máxima ($C_{mínima}$) media \pm desviación estándar (DE) después de la octava dosis fue $593 \pm 306 \mu\text{g/mL}$ cuando se administró DARZALEX® SC como monoterapia y $537 \pm 277 \mu\text{g/mL}$, $526 \pm 226 \mu\text{g/mL}$ y $756 \pm 276 \mu\text{g/mL}$ cuando DARZALEX® SC se administró en combinación con Pd, Rd y Kd, respectivamente.

La Tabla 18 describe la media observada (\pm DE) de las concentraciones mínimas máximas ($C_{mínima}$) después de la octava dosis, la mediana simulada (percentiles 5^{to} -95^{vo}) de la $C_{mínima}$ máxima después de la octava dosis, la mediana simulada (percentiles 5^{to} -95^{vo}) de la $C_{máxima}$ después de la octava dosis y mediana simulada (percentiles 5^{to} -95^{vo}) del área bajo la curva ($AUC_{0-7 \text{ días}}$) después de la octava dosis después de DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrados por vía subcutánea o daratumumab 16 mg/kg administrados por vía intravenosa en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras.

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CBR
QC: LAA
CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Tabla 18: Exposición a daratumumab para pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras

Parámetro	Daratumumab intravenoso 16 mg/kg in pacientes con mieloma múltiple ^f	DARZALEX® 1800 mg/ 30000 unidades pacientes con mieloma múltiple ^f	DARZALEX® 1 800 mg/ 30 000 unidades pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras ^g
Media observada ± DE de C _{Mínima} máximas después de la octava dosis (µg/mL)	522±226 ^{a,b}	593±306 ^{a,b}	597±232 ^c
Mediana simulada (percentiles 5 ^{to} -95 ^{vo}) de la C _{Mínima} máxima después de la octava dosis (µg/mL)	472 (144-809) ^d	563 (177-1063) ^d	662 (315-1037) ^e
Mediana simulada (percentiles 5 ^{to} -95 ^{vo}) de la C _{Máxima} después de la octava dosis (µg/mL)	688 (369-1061) ^d	592 (234-1114) ^d	729 (390-1105) ^e
Mediana simulada (percentiles 5 ^{to} -95 ^{vo}) del AUC _{0-7 días} después de la octava dosis (µg/mL•día)	4019 (1740-6370) ^d	4017 (1515-7564) ^d	4855 (2562-7522) ^e

^a La proporción media geométrica entre 1 800 mg SC y 16 mg/kg fue del 108% (IC del 90%: 96, 122) en pacientes con mieloma múltiple

^b Fuente: Reporte primario de análisis del estudio clínico MMY3012.

^c Fuente: Reporte primario del análisis del estudio clínico AMY3001.

^d Fuente: Reporte del análisis de la exposición-respuesta y farmacocinética poblacional de daratumumab administrado por vía subcutánea en sujetos con mieloma múltiple

^e Fuente: Reporte del análisis de exposición-respuesta y farmacocinética poblacional de la administración subcutánea de daratumumab para el tratamiento de sujetos con amiloidosis de cadenas ligeras.

^f Pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en monoterapia

^g Pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron daratumumab en combinación con VCd

Absorción

A la dosis recomendada de DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades, la biodisponibilidad absoluta es del 69%, con concentraciones máximas que ocurren alrededor de los 3 días (T_{max}) en pacientes con mieloma múltiple. Las concentraciones máximas se produjeron alrededor de 4 días en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras.

Distribución

La media estimada del volumen de distribución (coeficiente de variación, CV) para el compartimento central es de 5.2 L (37%) y el compartimento periférico fue de 3.8 L en

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

pacientes con mieloma múltiple. La media estimada del volumen de distribución fue de 10.8L (28%) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras.

Eliminación

Daratumumab se depura mediante depuraciones mediadas por diana saturables lineales y no lineales paralelas. La media estimada de la depuración lineal (CV%) de daratumumab es de 119 mL/día (59%) en pacientes con mieloma múltiple y de 210 mL/día (42%) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras. La media estimada de la vida media de eliminación (% CV) asociada con la depuración lineal es de 20 días (22%) en pacientes con mieloma múltiple y de 28 días (74%) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras.

Poblaciones Específicas

Las siguientes características de la población no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de daratumumab en pacientes a los que se les administra DARZALEX® SC como monoterapia o como terapia combinada: sexo, edad (33 a 92 años), insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina (CLcr) 15 - 89 mL/min determinado por la fórmula Cockcroft-Gault] e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total 1 a 1.5 veces el LSN y AST>LSN). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada y severa sobre la farmacocinética de daratumumab.

Grupos raciales o étnicos

De los 190 pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC y tuvieron una C_{Mínima} máxima después de la octava dosis, los afroamericanos (4%) tuvieron una media de la C_{Mínima} máxima de daratumumab 24% mayor después de la octava dosis en comparación con los blancos (83 %) y los asiáticos (10%) tuvieron una media de la C_{Mínima} máxima 16% mayor después de la octava dosis en comparación con los blancos. La diferencia de exposición entre la de los asiáticos y la de los blancos podría explicarse en parte por las diferencias en el tamaño corporal. Se desconoce el efecto de la raza afroamericana sobre la exposición y la seguridad y eficacia relacionadas con daratumumab.

Peso corporal

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades como monoterapia, la media de la C_{Mínima} máxima después de la octava dosis fue un 12% menor en el grupo de mayor peso corporal (PC) (> 85 kg), mientras que la media de la C_{Mínima} máxima después de la octava dosis fue un 81% mayor en el grupo de menor peso corporal (≤50 kg) en comparación con los grupos de peso corporal correspondientes en el grupo de daratumumab intravenoso.

En pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras que recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades en combinación y tuvieron una C_{Mínima} máxima después de la octava dosis, la media de la C_{Mínima} máxima después de la octava dosis fue un 22% menor en el grupo de mayor peso corporal (> 85 kg), mientras que la media de la C_{Mínima} máxima

fue un 37% mayor en el grupo de menor peso corporal (≤ 50 kg) en comparación con los pacientes con un peso corporal de 51-85 kg.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad 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.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad o fertilidad para la hialuronidasa humana recombinante. No hubo efectos sobre la función y los tejidos reproductivos y no hubo exposición sistémica a la hialuronidasa en monos que recibieron 22 000 U/ kg/semana por vía subcutánea (12 veces más alta que la dosis humana) durante 39 semanas. Como la hialuronidasa es una forma recombinante de la hialuronidasa humana endógena, no se espera carcinogenicidad, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

La eficacia de DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona se evaluó en un cohorte de un solo brazo de PLEIADES (NCT03412565), un estudio abierto de múltiples cohortes. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran mieloma múltiple recientemente diagnosticado y no fueran aptos para trasplante. Los pacientes recibieron DARZALEX® 1800 mg/30 000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 a la 54 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguido de una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho semanas más 6 ciclos semanales (Ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo); y melfalán 9 mg/m² y prednisona 60 mg/m² por vía oral en los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). La principal medida del resultado de la eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés).

Un total de 67 pacientes recibieron DARZALEX® SC con VMP. La mediana de la edad fue 75 años (rango: 66 a 86 años); el 46% eran varones; el 69% eran blancos, el 8% Asiáticos y el 2% negros o Afroamericanos; y el 33% tenía enfermedad en estadio I según ISS, el 45% tenía enfermedad en estadio II según ISS y el 22% tenía enfermedad en estadio III según ISS.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 19. La mediana de duración del seguimiento de los pacientes fue de 6.9 meses.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Tabla 19: Resultados de la eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX® SC -VMP

	DARZALEX® SC -VMP (N=67)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+ MBRP +RP), n (%) ^a	59 (88%)
IC del 95%(%)	(78%, 95%)
Respuesta completa estricta (RCe)	5 (8%)
Respuesta completa (RC)	7 (10%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	31 (46%)
Respuesta parcial (RP)	16 (24%)

IC = Intervalo de confianza

^a Basado en los pacientes tratados

Mieloma múltiple recidivante/refractario

En combinación con lenalidomida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX® SC -Rd) se evaluó en un cohorte de un solo grupo de PLEIADES (NCT03412565), un estudio abierto de múltiples cohortes. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas desde la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con lenalidomida 25 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 de cada ciclo de 28 días; y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes > 75 años o IMC <18.5). La principal medida de resultado de la eficacia fue la ORR.

Un total de 65 pacientes recibieron DARZALEX® SC con Rd. La mediana de la edad fue 69 años (rango: 33 a 82 años); el 69% eran varones; el 69% eran blancos y el 3% negros o Afroamericanos; y el 42% tenía enfermedad en estadio I según ISS, el 30% tenía enfermedad en estadio II y el 28% tenía enfermedad en estadio III según ISS. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea de terapia previa. Un total del 52% de los pacientes tenían un ASCT previo; el 95% de los pacientes recibieron un IP previo; el 59% recibió un agente inmunomodulador previo, incluyendo el 22% que recibió lenalidomida previamente; y el 54% de los pacientes recibieron tanto un inhibidor de la proteasa como un agente inmunomodulador.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 20. La mediana de duración del seguimiento de los pacientes fue de 7.1 meses.

Tabla 20: Resultados de la eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Rd

	DARZALEX® SC-Rd (N=65)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+ MBRP +RP), n (%) ^a	59 (91%)
IC del 95%(%)	(81%, 97%)
Respuesta completa estricta (RCe)	4 (6%)
Respuesta completa (RC)	8 (12%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	30 (46%)
Respuesta parcial (RP)	17 (26%)

IC = Intervalo de confianza

^a Basado en los pacientes tratados

En combinación con pomalidomida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con pomalidomida y dexametasona (DARZALEX® SC-Pd) versus pomalidomida y dexametasona (Pd) solas se evaluó en APOLLO (NCT03180736), un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con activo. Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con pomalidomida 4 mg una vez al día por vía oral los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días; y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes >75 años). La principal medida del resultado de la eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés).

Se aleatorizó a un total de 304 pacientes: 151 al grupo de DARZALEX® SC-Pd y 153 al grupo de Pd. La mediana de la edad fue 67 años (rango: 35 a 90); el 53 % eran hombres y el 89 % eran blancos, <1 % eran negros o afroamericanos, y <1 % eran asiáticos, y el 45% tenía enfermedad ISS en estadio I, el 33% tenía ISS en estadio II y el 22% tenía enfermedad ISS en estadio III. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de terapia previas (rango 1-5), con el 11% de los pacientes habiendo recibido 1 línea de terapia previa y el 75% de los pacientes habiendo recibido 2-3 líneas de terapia previas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo con un IP y lenalidomida, y el 56% de los pacientes recibió un ASCT previo. La mayoría de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (80%), a IP (48%) o a un agente inmunomodulador y a un IP (42%).

APOLLO demostró una mejoría en la PFS en el grupo de tratamiento con DARZALEX® SC-Pd en comparación con el grupo de tratamiento con Pd; la mediana de la PFS fue 12.4 meses en el grupo de tratamiento con DARZALEX® SC-Pd y de 6.9 meses en el grupo de tratamiento con Pd (HR [IC del 95 %]: 0.63 [0.47, 0.85]; valor de p = 0.0018), lo que representa una reducción del 37 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DARZALEX® SC-Pd frente a Pd.

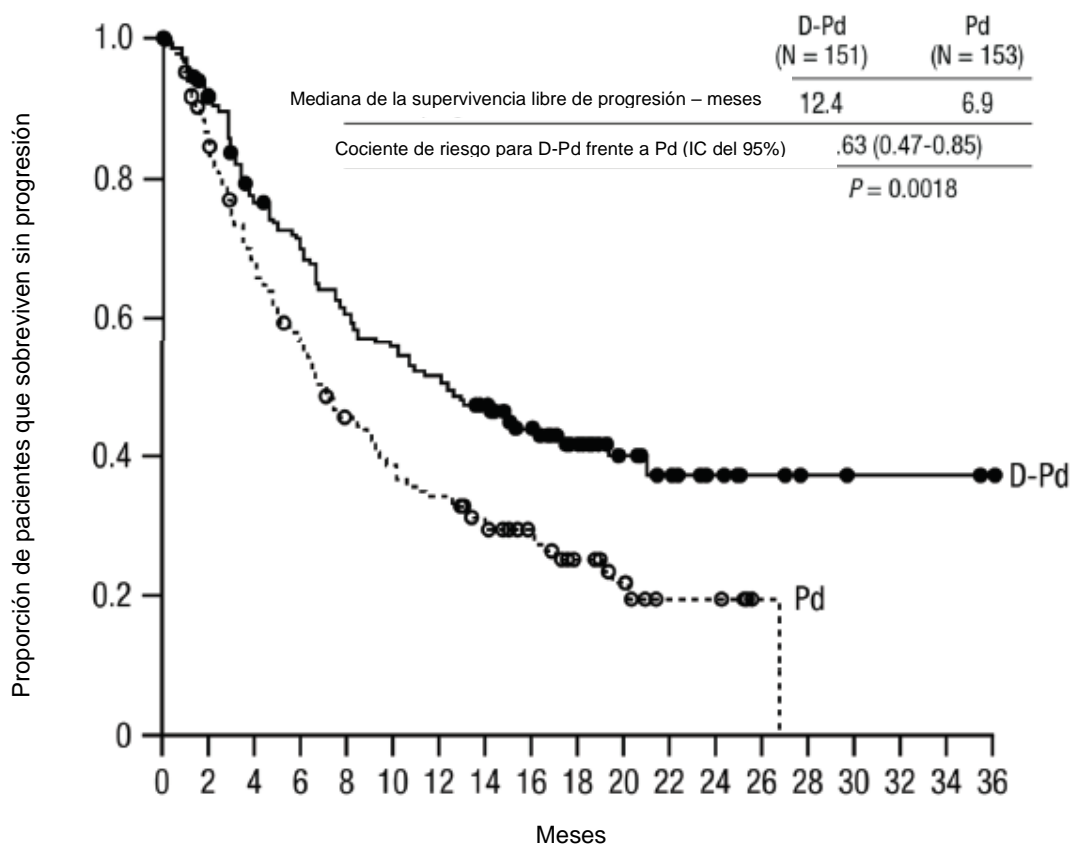
Specialist: YBD

MAF revision: CBR
 QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de PFS en APOLO



Pacientes en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	0
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

Los resultados de la eficacia adicionales de APOLLO se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Resultados de la eficacia de APOLLO^a

	DARZALEX® SC-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n(%)^a	104 (68.9%)	71 (46.4%)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	14 (9.3%)	2 (1.3%)
Respuesta completa (RC)	23 (15.2%)	4 (2.6%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	40 (26.5%)	24 (15.7%)
Respuesta parcial (RP)	27 (17.9%)	41 (26.8%)

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

HA approval date

QC: LAA

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima^{c,e} n (%)	13 (8.6%)	3 (2.0%)
IC del 95% (%)	(4.7%, 14.3%)	(0.4%, 5.6%)
Valor p ^d	0.0102	
Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima en pacientes con respuesta completa o mejor^e		
Número de pacientes con respuesta completa o mejor	N = 37	N=6
Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima n (%)	13 (35.1%)	3 (50.0%)
IC del 95% (%)	(20.2%, 52.5%)	(11.8%, 88.2%)

Pd = Pomalidomida-dexametasona; IC = intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención a tratar

^b Valor p de la prueba chi-cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación

^c Basado en la población por intención a tratar

^d Valor p de la prueba exacta de Fisher.

^e Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima se basa en la población por intención a tratar y un umbral de 10⁻⁵

En los que respondieron, la mediana del tiempo de respuesta fue 1 mes (rango: 0.9 a 9.1 meses) en el grupo de DARZALEX® SC-Pd y 1.9 meses (rango: 0.9 a 17.3 meses) en el grupo de Pd. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó en el grupo de DARZALEX® SC-Pd (rango: 1 a 34.9+ meses) y fue 15.9 meses (rango: 1+ a 24.8 meses) en el grupo de Pd.

Con una mediana de seguimiento de 16.9 meses, se observaron 99 muertes; 48 en el grupo de DARZALEX® SC-Pd y 51 en el grupo de Pd. No se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los grupos de tratamiento.

En combinación con carfilzomib y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX® SC-Kd) se evaluó en un cohorte de un solo grupo de PLEIADES (NCT03412565), un estudio abierto de múltiples cohortes. Esta cohorte enroló a pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, excluyendo pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF, por sus siglas en inglés) inferior al 40%, infarto de miocardio dentro de los 6 meses, arritmia cardíaca no controlada o hipertensión no controlada (presión arterial sistólica > 159 mmHg o diastólica > 99 mmHg). a pesar del tratamiento óptimo). Los pacientes recibieron DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 al 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 al 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con carfilzomib administrado mediante perfusión intravenosa en una dosis de 20 mg/m² en el día 1 del ciclo 1 y si se toleró una dosis de 20 mg/m², se administró carfilzomib a una dosis de 70 mg/m² en forma de perfusión intravenosa de 30 minutos, en el día 8 y 15 del ciclo 1, y luego los días 1, 8 y 15 de cada ciclo y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes ≥ 75 años o IMC <18.5). La principal medida de resultado de la eficacia fue la ORR.

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Un total de 66 pacientes recibieron DARZALEX® SC con Kd. La mediana de la edad fue 61 años (rango: 42 a 84); el 52% eran varones; el 73% eran blancos y el 3% negros o afroamericanos; y el 68 % tenía ISS en estadio I, el 18 % tenía ISS en estadio II y el 14 % tenía enfermedad ISS en estadio III. Un total del 79% de los pacientes tenía un ASCT previo; El 91% de los pacientes recibió un IP previo. Todos los pacientes recibieron 1 línea de terapia previa con exposición a lenalidomida y el 62% de los pacientes fueron refractarios a lenalidomida.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 22. En una mediana de seguimiento de 9.2 meses, no se había alcanzado la duración mediana de la respuesta y se estima que el 85.2 % (IC del 95 %: 72.5, 92.3) mantuvo la respuesta durante al menos 6 meses y el 82.5 % (IC 95%: 68.9, 90.6) mantuvo la respuesta durante al menos 9 meses.

Tabla 22: Resultados de la eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX® SC-Kd

	DARZALEX® SC-Kd (n=66)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n(%)^a	56 (84.8%)
IC del 95% (%)	(73.9%, 92.5%)
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (16.7%)
Respuesta completa (RC)	14 (21.2%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	26 (39.4%)
Respuesta parcial (RP)	5 (7.6%)

IC = Intervalo de confianza

^a Basado en los pacientes tratados

Monoterapia

La eficacia de DARZALEX® SC como monoterapia se evaluó en COLUMBA (NCT03277105), un estudio abierto, aleatorizado y de no inferioridad. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran mieloma múltiple recidivante o refractario que hubieran recibido al menos 3 líneas de terapia previas, incluyendo un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador o que fueran doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrados por vía subcutánea o daratumumab 16mg/kg administrados por vía intravenosa; cada uno administrado una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. Las principales medidas del resultado de la eficacia fueron la ORR según los criterios de respuesta del IMWG y la C_{Mínima} máxima en el día 1 del Ciclo 3 antes de la dosis [ver sección *Farmacología clínica (Farmacocinética)*]. La aleatorización se estratificó por peso corporal, tipo de mieloma y número de líneas de tratamiento anteriores.

Se aleatorizó un total de 522 pacientes: 263 al grupo de DARZALEX® SC y 259 al grupo de daratumumab intravenoso. La mediana de la edad fue 67 años (rango: 33 a 92 años); el

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

55% fueron varones; y el 78% fueron blancos, el 14% Asiáticos y el 3% negros o Afroamericanos. La mediana del peso fue 73 kg (rango: 29 a 138). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas de terapias anteriores. Un total del 51% de los pacientes tenían un ASCT previo; el 100% de los pacientes recibió un IP como un agente inmunomodulador. Cuarenta y nueve por ciento de los pacientes fueron refractarios tanto a un IP como a un agente inmunomodulador. El ochenta y dos por ciento de los pacientes fueron refractarios a su última línea de terapia sistémica previa.

Los resultados muestran que DARZALEX® SC 1800mg/30000 unidades administrados por vía subcutánea no es inferior a daratumumab 16 mg/kg administrados por vía intravenosa en términos de ORR y concentración mínima máxima [ver sección *Farmacología clínica (Farmacocinética)*]. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue 5.6 meses en el grupo de DARZALEX® SC y de 6.1 meses en el grupo de daratumumab intravenoso. Los resultados de ORR se proporcionan en la Tabla 23.

Tabla 23: Resultados de la eficacia de COLUMBA

	DARZALEX® SC (N=263)	Daratumumab intravenoso (N=259)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+ MBRP +RP), n (%) ^a	108 (41%)	96 (37%)
IC del 95%(%)	(35%, 47%)	(31%, 43%)
Cociente de la tasa de respuesta (RCe)		1.11 (0.89, 1.37)
Respuesta completa (RC) o mejor, n (%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	45 (17%)	37 (14%)
Respuesta parcial (RP)	58 (22%)	52 (20%)

^a Basado en la población por intención de tratar.

Amiloidosis de cadenas ligeras

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con VCd se evaluó en ANDROMEDA (NCT03201965), un estudio abierto, aleatorizado y controlado con activo. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran amiloidosis de cadenas ligeras recientemente diagnosticada con al menos un órgano afectado, enfermedad hematológica medible, enfermedad cardíaca en estadio I-IIIa (según la Modificación Europea del estadio cardíaca de Mayo de 2004) y clase I-IIIa según NYHA. Se excluyeron los pacientes con clases IIIB y IV según NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bortezomib 1.3 mg/m² administrado por vía subcutánea, ciclofosfamida 300 mg/m² (dosis máxima 500 mg) administrada por vía oral o intravenosa y dexametasona 40 mg (o una dosis reducida de 20 mg para pacientes > 70 años o índice de masa corporal < 18.5 o que tenían hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a la terapia con esteroides) administrada por vía oral o intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días con o sin DARZALEX® SC 1800mg/ 30000 unidades por vía subcutánea una vez semanalmente desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas desde

la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de dos años Cuando se administraron DARZALEX® SC y dexametasona el mismo día, se administraron 20 mg de dexametasona antes de DARZALEX® SC y la dosis restante de dexametasona se administró después de DARZALEX®, si corresponde. La principal medida del resultado de la eficacia fue la tasa de respuesta completa hematológica (RCHem) confirmada basada en los criterios de Consenso según lo determinado por el Comité de revisión independiente (inmunofijación negativa en suero y orina, disminución del nivel de cadenas ligeras libres involucradas a menos del límite superior normal y normal libre de la tasa de cadenas ligeras). La aleatorización se estratificó por países en estadio cardíaco (Modificación europea del estadio cardíaco de mayo de 2004) que normalmente ofrecen trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos para pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y función renal.

Se aleatorizó un total de 388 pacientes: 195 a D-VCd y 193 a VCd. La mediana de edad de los pacientes fue 64 años (rango: 34 a 87 años); el 58% fueron varones; 76% blancos, 17% Asiáticos y 3% negros o Afroamericanos; el 23% tenía amiloidosis de cadenas ligeras en estadio cardíaco I, el 40% tenía estadio cardíaco II y el 37% tenía estadio cardíaco IIIA. La mediana del número de órganos afectados fue 2 (rango: 1-6) y el 66% de los pacientes tenía 2 o más órganos afectados. La afectación de órganos vitales fue: cardíaca 71%, renal 59% y hepática 8%. La mayoría (79%) de los pacientes tenían enfermedad de cadena ligera libre de lambda.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 24.

Tabla 24: Resultados de eficacia de ANDROMEDA^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)
Respuesta completa hematológica (RCHem), n (%)	82 (42%)	26 (13%)
Valor-p ^b	<0.0001	
Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%)	71 (36%)	69 (36%)
Respuesta parcial (RP), n (%)	26 (13%)	53 (27%)
MBRP hematológica or mejor (RCHem + MBRP), n (%)	153 (78%)	95 (49%)
Supervivencia libre de progresión del deterioro de órganos mayores ^c , cociente de riesgo con IC del 95%	0.58 (0.37, 0.92)	

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd = bortezomib-ciclofosfamida dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar

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

^c Supervivencia libre de progresión del deterioro de órganos mayores definida como progresión hematológica, deterioro de órganos mayores (cardíacos o renales) o muerte.

La mediana de tiempo hasta la CRHem fue 59 días (rango: 8 a 299 días) en el grupo de D-VCd y de 59 días (rango: 16 a 340 días) en el grupo de VCd. La mediana del tiempo hasta obtener MBRP o mejor fue 17 días (rango: 5 a 336 días) en el grupo de D-VCd y de 25 días

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

(rango: de 8 a 171 días) en el grupo de VCd. No se alcanzó la mediana de la duración de la RCHem en ninguno de los grupos.

La mediana del seguimiento del estudio es 11.4 meses. Los datos de supervivencia global (SG) no estaban maduros. Se observaron un total de 56 muertes [N = 27 (13.8%) D-VCd vs. N = 29 (15%) grupo VCd].

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.

Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata para cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración: picazón, secreción o congestión nasal; escalofríos, náuseas, irritación de garganta, tos, dolor de cabeza, falta de aire o dificultad para respirar [ver sección *Advertencias y precauciones (Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración)*].

Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras

Aconsejar a los pacientes contactar de inmediato al profesional de la salud si presentan signos o síntomas de reacciones adversas cardíacas [ver sección *Advertencias y precauciones (Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras)*].

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)*].

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® SC y durante al menos 3 meses después de la última dosis [ver sección *Uso en poblaciones específicas (Embarazo, Mujeres y varones con potencial reproductivo)*].

Specialist: YBD

MAF revision: CBR
QC: LAA

HA approval date

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

Advertir a las pacientes que lenalidomida y 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 espermatozoides y transmisión a través del espermatozoides.

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® SC, en caso de una transfusión planeada [ver sección *Advertencias y precauciones (Interferencia con la prueba serológica)*].

Aconsejar a los pacientes que DARZALEX® SC 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 respuesta completa)*].

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Hialuronidasa humana, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitol, 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

Viales sin abrir:

Ver la fecha de caducidad en el envase exterior.

Periodo de validez de la jeringa preparada:

Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se utiliza inmediatamente, almacenar la solución DARZALEX® SC hasta por 4 horas a temperatura ambiente y luz ambiental, por 24 horas en condiciones de refrigeración (2-8°C) protegidas de la luz, seguidas de no más de

Specialist: YBD

MAF revision: CBR

HA approval date

QC: LAA

CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es

Producto:
DARZALEX® SC 1800mg/15 mL Solución inyectable

Nro de registro:
BE-XXXXX

7 horas a 15-30°C y luz ambiental.

Precauciones especiales de conservación

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

Conservar DARZALEX® SC en un refrigerador [2°C – 8°C (36°F – 46°F)] y alcanzar la temperatura ambiente [15°C – 30°C (59°F – 86°F)] antes de utilizarla. El vial no perforado puede almacenarse a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.

Para las condiciones de almacenamiento de la jeringa preparada, ver *sección Periodo de Validez*.

Naturaleza y contenido del envase

Caja x 1 vial con 15 mL.

FABRICADO POR

CILAG AG, Schaffhausen, Suiza.

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 2 noviembre 2022

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: CBR
QC: LAA
CO_DARAsc_INJsol_PI_USPI Nov-22_V2.2+D_es