DARZALEX®
DARATUMUMAB 100 mg/5 ml; 400 mg/20 ml
Concentrado para solución para infusión

Vía intravenosa Venta bajo receta archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

COMPOSICIÓN

Cada vial de uso único de 5 ml contiene: Daratumumab 100 mg
Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectable.

Cada vial de uso único de 20 ml contiene: Daratumumab 400 mg
Excipientes: ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato sódico trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectable.

DESCRIPCIÓN

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

DARZALEX® (daratumumab) se suministra como una solución incolora a amarillo pálido, sin conservantes, para infusión intravenosa en viales de dosis única. El pH es de 5,5.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FC01.

INDICACIONES

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

- En combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron al menos un tratamiento previo.
- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.

- En combinación con bortezomib, talidomida, y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa.
- En combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron una a tres líneas de tratamiento previas.
- En combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- Como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas incluyendo un inhibidor de proteasoma (PI, por sus siglas en inglés) y un agente inmunomodulador o pacientes que son doblemente refractarios a un PI y a un agente inmunomodulador.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia

Las células NK expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Con el tratamiento con DARZALEX® se observaron disminuciones en los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56^{dim}) en sangre entera periférica y médula ósea.

<u>Relación exposición-respuesta</u>
No ha sido completamente caracterizada la relación exposición-respuesta y el curso cronológico de la farmacodinamia de DARZALEX®.

Electrofisiología cardíaca

DARZALEX®, al ser una proteína grande, tiene una baja probabilidad de interacciones directas de canales iónicos. No hay evidencia de datos preclínicos o clínicos que sugieran que DARZALEX® tiene el potencial de retrasar la repolarización ventricular.

Farmacocinética

En el rango de dosis de 1 a 24 mg/kg (0,06 a 1,5 veces la dosis recomendada aprobada) como monoterapia o de 1 a 16 mg/kg (0,06 a 1 veces la dosis recomendada aprobada) como tratamiento combinado, los aumentos en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) de daratumumab fueron más que proporcionales a la dosis.
Siguiendo la administración dosificación recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia o en terapia combinada, la concentración sérica máxima media (C_{max}) fue aproximadamente 2,7 a 3 veces mayor al final de la semana de dosificación en comparación con la primer dosis. La media ± desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés) de la concentración sérica mínima (C_{min}) al final de la dosificación semanal fue 573 ± 332 µg/ml cuando DARZALEX® se administró como monoterapia y de 502 ± 196 a 607 ± 231 µg/ml cuando DARZALEX® se administró como terapia combinada. La administración de la primera dosis dividida resultó en un perfil farmacocinético diferente el primer día en comparación con la administración de una sola dosis; sin embargo, después de la administración de la segunda dosis dividida el Día 2 de la Semana 1, la $C_{máx}$ y la $C_{mín}$ estimadas y observadas fueron similares.

Cuando DARZALEX® se administró como monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanzó aproximadamente a los 5 meses en el periodo de dosificación de cada 4 semanas (en la vigesimoprimera infusión). En estado estacionario, el cociente medio de acumulación de daratumumab ± SD para la $C_{máx}$ fue 1,6 ± 0,5.

Distribución
El volumen de distribución de daratumumab fue 4,7 ± 1,3 l como monoterapia y de 4,4 ± 1,5 l como terapia combinada luego de la administración de la dosificación aprobada.

Eliminación
El clearance de daratumumab disminuyó con la dosis creciente y las dosis múltiples. El clearance lineal medio ± SD se estimó ser 171,4 ± 95,3 ml/día y la semivida terminal estimada media ± SD asociada con clearance lineal fue de 18 ± 9 días luego de la administración de la dosificación recomendada aprobada de DARZALEX® como monoterapia. La semivida terminal fue similar cuando DARZALEX® se administró como tratamiento combinado.

Poblaciones especiales
No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de daratumumab como monoterapia o como tratamiento combinado en cuanto a sexo, edad (31 a 93 años), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total 1 a 1,5 veces por sobre el límite de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés) o aspartato aminotransferasa (AST) > ULN] y moderada (bilirrubina total 1,5 a 3 veces ULN y cualquier AST), o insuficiencia renal [clearance de creatinina (CLcr) 15 – 89 ml/min]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de daratumumab.

Peso corporal
El volumen central de distribución y el clearance de daratumumab aumentó con el aumento del peso corporal.

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

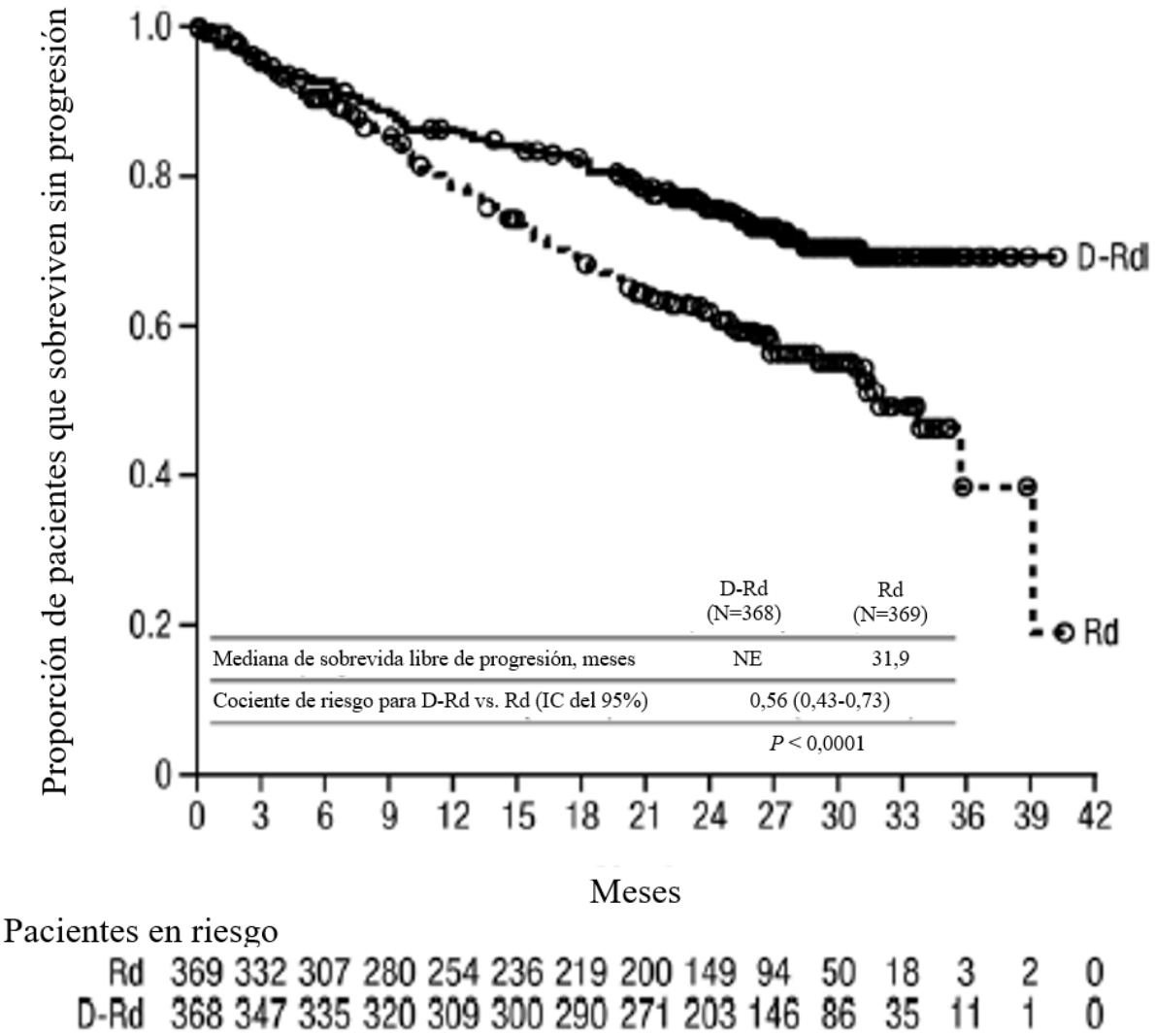
Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona en pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre
MAIA (NCT02252172), un ensayo abierto, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre. Se administró lenalidomida (25 mg oralmente una vez al día los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años o con un índice de masa corporal [IMC] <18,5) en bajas dosis por vía oral o intravenosa. Los días que se administró la infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró como medicación previa a la infusión. El tratamiento continuó en ambos grupos hasta que hubo progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 737 pacientes: 368 al grupo DRd y 369 al grupo Rd. Las características de la enfermedad y demográficas al inicio del estudio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 73 años (rango: 45-90) años, con el 44% de los pacientes ≥75 años de edad. Cincuenta y dos por ciento (52%) de pacientes eran hombres, 92% blancos, 4% negros o afroamericanos y 1% asiáticos. El tres por ciento (3%) de los pacientes declaró una etnia hispana o latina. Treinta y cuatro por ciento (34%) tenía una puntuación de estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0, el 50% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG de 1 y el 17% tenía una puntuación de estado funcional del ECOG ≥2. El 27% de los pacientes tuvo enfermedad en Estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS, por sus siglas en inglés), el 43% tuvo enfermedad en Estadio II según el ISS y el 29% tuvo enfermedad en Estadio III según el ISS. La eficacia se evaluó mediante la sobrevida libre de progresión (SLP) con base en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

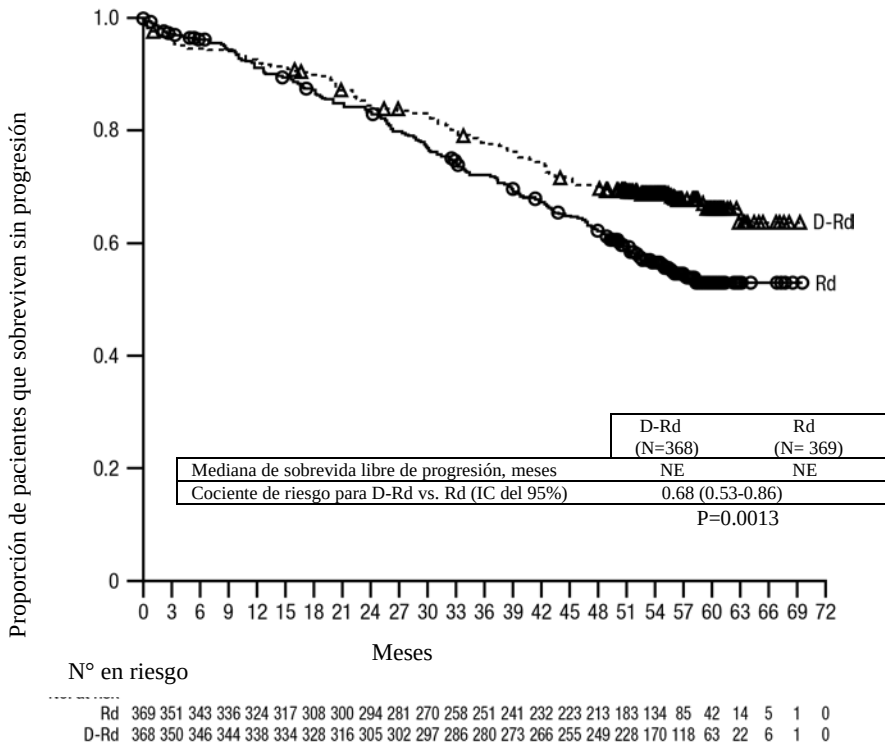
MAIA demostró una mejoría en la sobrevida libre de progresión (SLP) en el grupo DRd en comparación con el grupo Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo DRd y fue de 31,9 meses en el grupo Rd (cociente de riesgo [CR]=0,56; IC del 95%: 0,43, 0,73; p<0,0001), representando una reducción del 44% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd.

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



Tras una mediana de seguimiento de 56 meses, MAIA demostró una mejora de la supervivencia global (SG) en el brazo DRd en comparación con el brazo Rd (HR=0,68; IC del 95%: 0,53, 0,86; p=0,0013), lo que representa una reducción del 32% del riesgo de muerte en los pacientes tratados en el brazo DRd. La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los dos brazos.

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



Los resultados adicionales de eficacia de MAIA se presentan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Resultados adicionales de eficacia de MAIA[a]

	DRd (N=368)	**Rd (N=369)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%)[a]	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor p[b]	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Respuesta completa (CR)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC o mejor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor p[b]	<0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor p[b]	<0,0001	
Tasa de ERM negativa[a,c] n(%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%, 28,9%)	(4,9%, 10,5%)
Valor p[d]	<0,0001	
Tasa de ERM negativa en pacientes con RC o mejor[c]		
Cantidad de pacientes con RC o mejor	**N=175**	**N=92**
Tasa de ERM negativa n(%)	89 (50,9%)	27 (29,3%)
IC del 95% (%)	(43,2%, 58,5%)	(20,3%, 39,8%)

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

[a] Basado en la población por intención de tratar.

[b] Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

[c] Basado en el umbral de 10^{-5} empleando un ensayo de secuenciación de última generación (ClonoSEQ).
[d] Valor p de la prueba exacta de Fisher

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 1,05 meses (rango: 0,2 a 12,1 meses) en el grupo DRd y de 1,05 meses (rango: 0,3 a 15,3 meses) en el grupo Rd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DRd y fue de 34,7 meses (IC del 95%: 30,8 no estimable) en el grupo Rd.

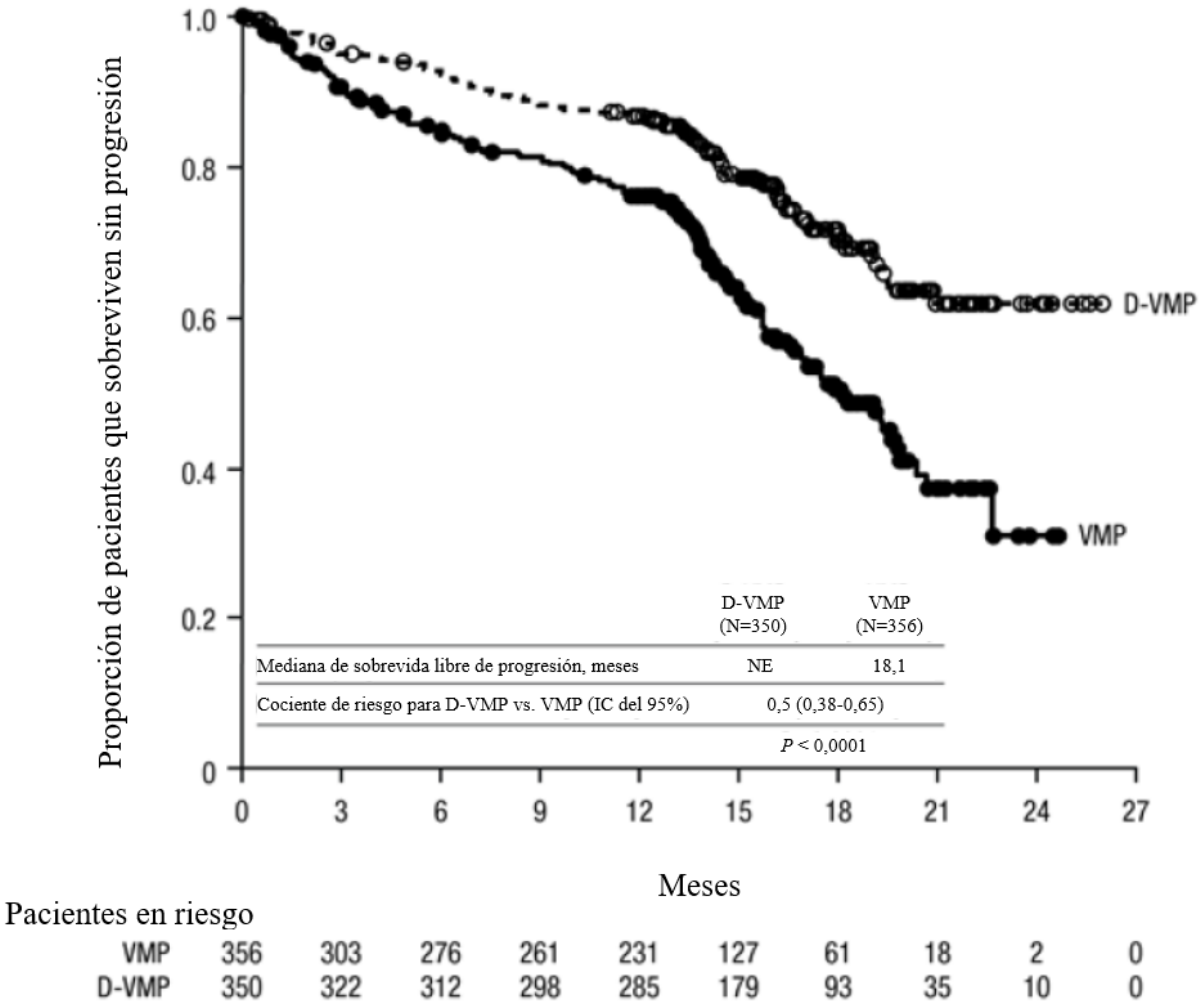
Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes que no son elegibles para trasplante autólogo de células madre

ALCYONE (NCT02195479), un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP), con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el transplante autólogo de células madre. Se administró bortezomib por inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguido por administraciones de una vez por semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Se administró melfalán a 9 mg/m^2, y prednisona a 60 mg/m^2 por vía oral en los Días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (Ciclos 1-9). Se continuó con DARZALEX® hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 para el brazo D-VMP y 356 para el brazo VMP. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 71 (rango: 40-93) años, con 30% de los pacientes ≥75 años. La mayoría eran de raza blanca (85%), mujeres (54%), el 25% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 0, el 50% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 1 y el 25% tuvo una puntuación del estado funcional ECOG de 2. El diescinueve porciento de los pacientes tuvo un Estadio I del ISS (Sistema de Estadificación Internacional, *International Staging System*), el 42% tuvo un Estadio II del ISS y el 38% tuvo un Estadio III del ISS. La eficacia se evaluó por SLP en base a los criterios del IMWG y sobrevida global (SG).

ALCYONE demostró una mejoría en la SLP del brazo D-VMP en comparación con el brazo VMPCR=0,50; IC del 95%: 0,38, 0,65; p<0,0001), representando una reducción del 50% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP. Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, la mediana de SLP fue de 36,4 meses (IC del 95%: 32,1; 45,9) en el grupo D-VMP y de 19,3 meses (IC del 95%: 18,0; 20,4) en el grupo VMP.

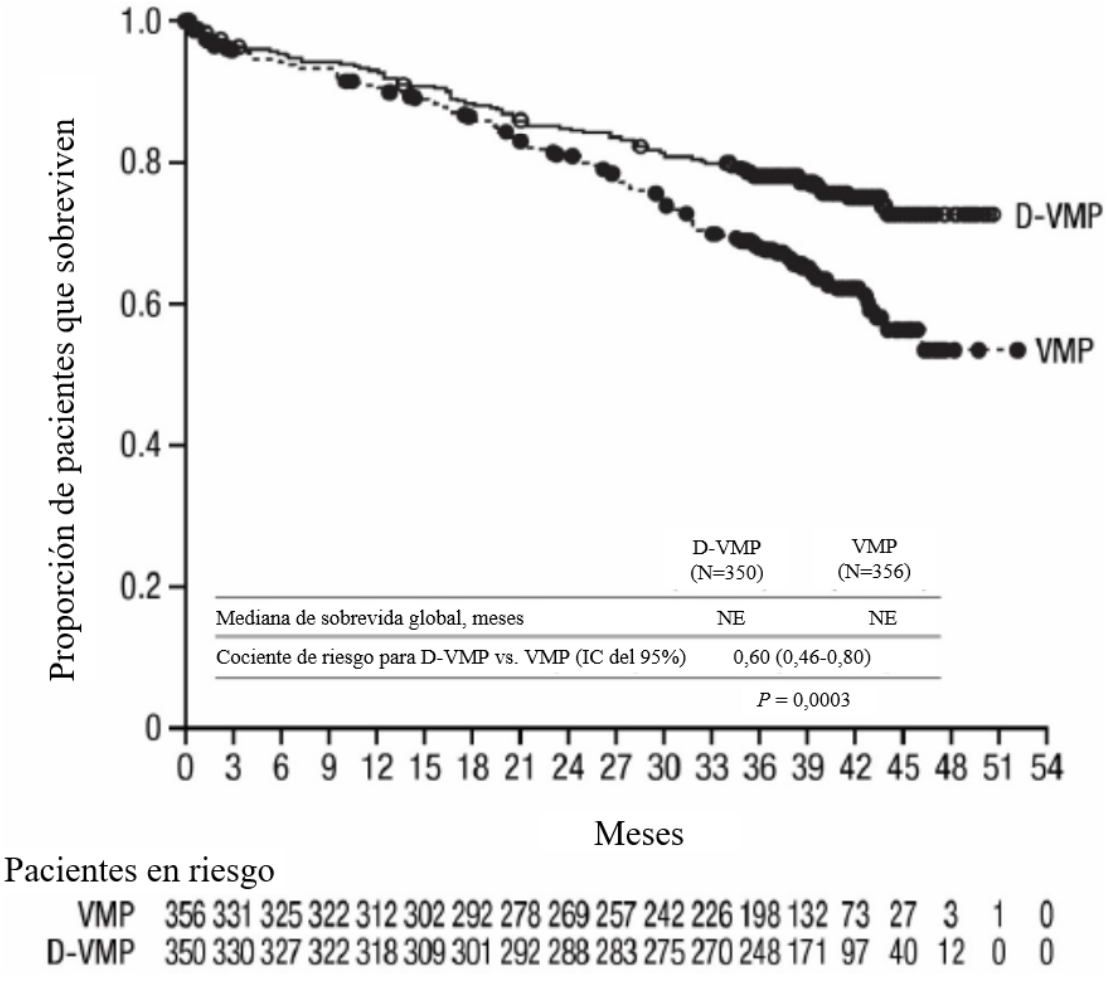
Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de SLP en ALCYONE[a]



[a] Mediana de seguimiento de SLP de 16,5 meses

Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, ALCYONE demostró una mejoría en la sobrevida global (SG) en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP (CR=0,60; IC del 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), representando una reducción del 40% en el riesgo de muerte en pacientes tratados en el grupo D-VMP. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los grupos.

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



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

Tabla 2: Resultados adicionales de eficacia de ALCYONE

	D-VMP (N=350)	**VMP (N=356)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%)[a]	318 (90,9%)	263 (73,9%)
Valor p[b]	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	63 (18,0%)	25 (7,0%)
Respuesta completa (RC)	86 (24,6%)	62 (17,4%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	100 (28,6%)	90 (25,3%)
Respuesta parcial (RP)	69 (19,7%)	86 (24,2%)
Tasa de EMR negativa[a, c] n(%)	78 (22,3%)	22 (6,2%)
IC del 95% (%)	(18,0, 27,0)	(3,9, 9,2)
Valor de p[d]	<0,0001	
Tasa de EMR negativa en pacientes con RC o mejor[c]		
Número de pacientes con RC o mejor	**N=149**	**N=87**

Tasa de EMR negativa n(%)	74 (49,7%)	22 (25,3%)
IC del 95% (%)	(41,4, 58,0)	(16,6, 35,7)

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza
[a] Basado en la población por intención de tratar.
[b] Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
[c] Basado en el umbral de 10^{-5} usando un ensayo de secuenciación de última generación (ClonoSEQ).
[d] Valor p de la prueba exacta de Fisher.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 0,79 mes (rango: 0,4 a 15,5 meses) en el grupo D-VMP y de 0,82 meses (rango: 0,7 a 12,6 meses) en el grupo VMP. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo D-VMP y fue de 21,3 meses (rango: 0,5+, 23,7+) en el grupo VMP.

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes elegibles para trasplante autólogo de células madre (ASCT)

CASSIOPEIA (NCT02541383), un ensayo abierto, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, comparó el tratamiento de inducción y consolidación con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado elegibles para ASCT. La fase de consolidación del tratamiento comenzó un mínimo de 30 días después del ASCT, cuando el paciente se había recuperado lo suficiente y el injerto estaba completo. El ensayo se limitó a pacientes de 65 años de edad y menores.

El bortezomib se administró por inyección subcutánea (SC) o intravenosa (IV) a una dosis de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción de 28 días (4 semanas) (Ciclos 1 a 4) y dos ciclos de consolidación (Ciclos 5 y 6) después del ASCT posteriormente al Ciclo 4. La talidomida se administró oralmente en dosis de 100 mg diarios durante los seis ciclos de bortezomib. Dexametasona (oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los Ciclos 1 y 2, y en dosis de 40 mg en los Días 1-2 y de 20 mg en los días de dosificación posteriores (Días 8, 9, 15 y 16) de los Ciclos 3 y 4. Dexametasona en dosis de 20 mg se administró en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los Ciclos 5 y 6. En los días de la infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicación previa a la infusión.

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

La eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta completa estricta (RCe) al Día 100 después del trasplante, la tasa de respuesta completa (RC) al Día 100 después del trasplante y la sobrevida libre de progresión (SLP).

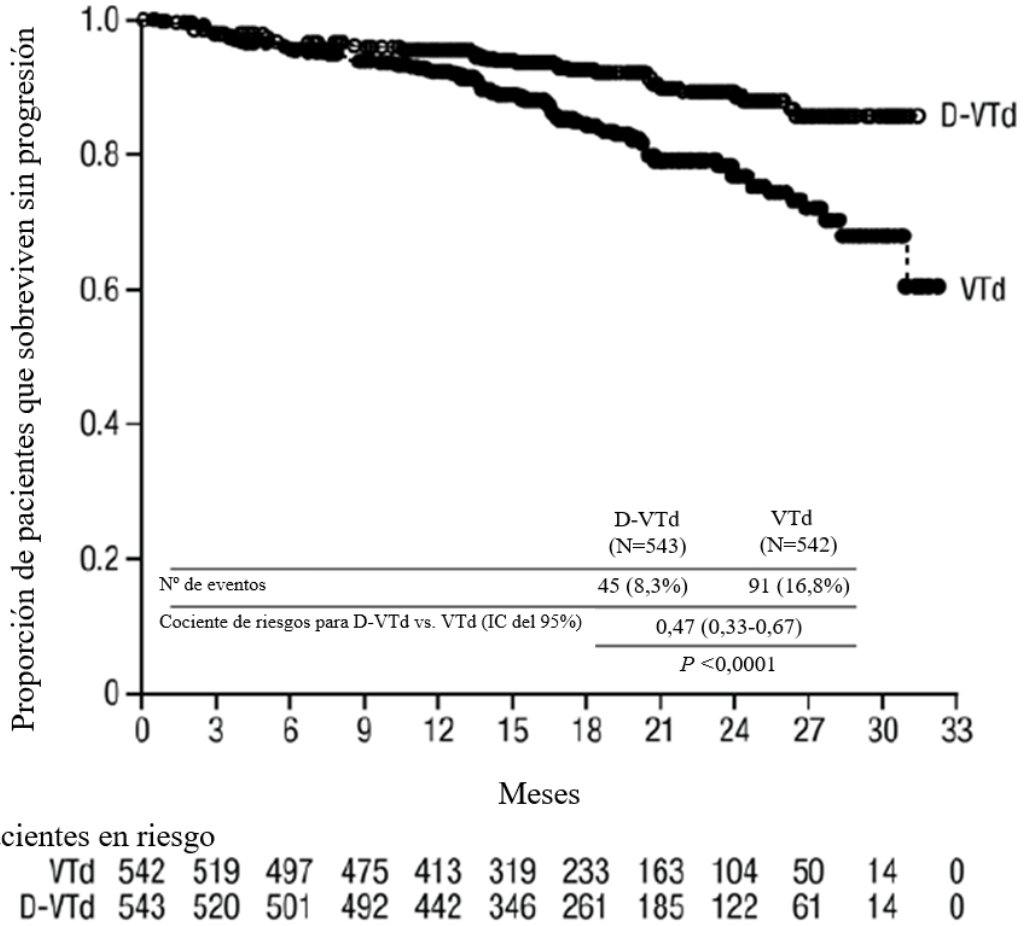
Tabla 3: Resultados de eficacia de CASSIOPEIA en el Día 100 después del trasplante

	DVTd (N=543)	**VTd (N=542)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%)[a]	503 (92,6%)	487 (89,9%)
Respuesta completa estricta (RCe)	157 (28,9%)	110 (20,3%)
Valor p[b]	0,0010	
Respuesta completa (RC)	54 (9,9%)	31 (5,7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	242 (44,6%)	282 (52,0%)
Respuesta parcial (RP)	50 (9,2%)	64 (11,8%)

D-VTd=Daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona;
VTd = bortezomib-talidomida-dexametasona
[a] Basada en la población con intención de tratar
[b] Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel

CASSIOPEIA demostró una mejoría en la SLP en el grupo DVTd en comparación con el Grupo VTd; con una mediana de seguimiento de 18,8 meses, la mediana de SLP no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos. El tratamiento con DVTd resultó en una reducción del riesgo de progresión o muerte del 53% en comparación con VTD solo ([CR]= 0,47; IC del 95%: 0,33; 0,67; p < 0,0001).

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



[a] Sobre la base de un análisis provisional; se cruzó el límite de la SLP.

Mieloma múltiple recidivante/refractario

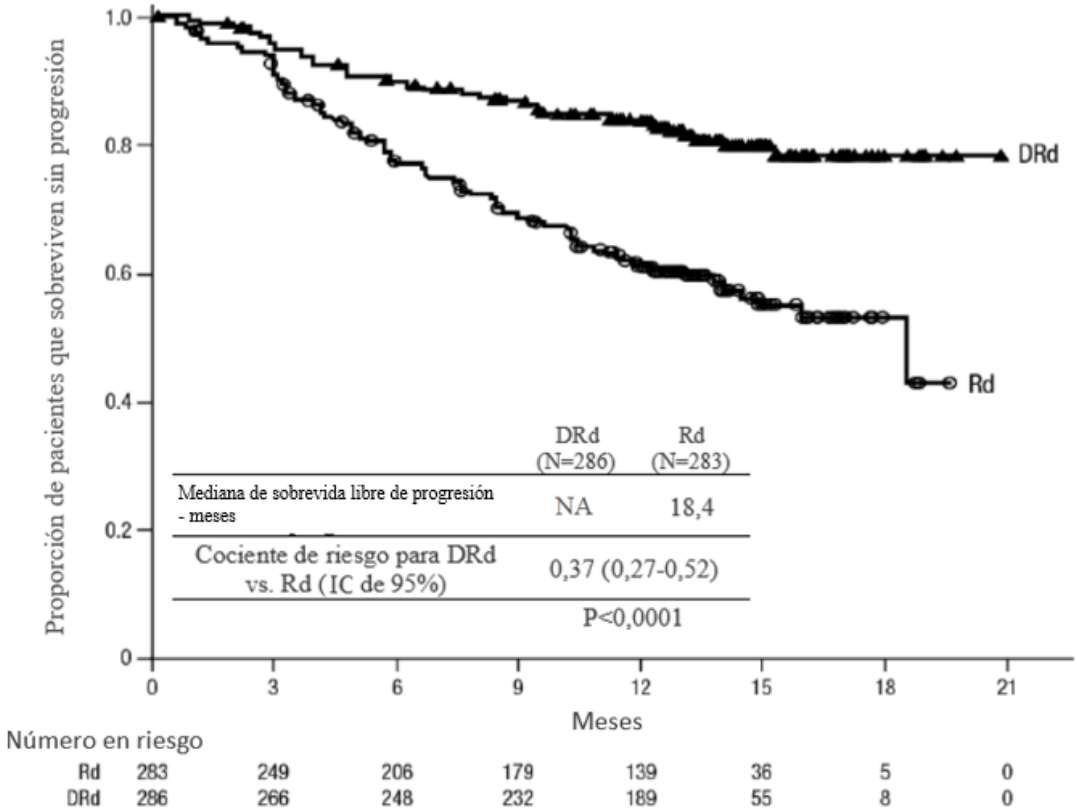
<u>Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona</u>

POLLUX (NCT02076009), un ensayo abierto, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a bajas dosis (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a bajas dosis (Rd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo. La lenalidomida (25 mg por vía oral una vez al día los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona por vía oral a bajas dosis o dexametasona intravenosa de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años o con un IMC <18,5). Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión y la restante se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes con un dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®. Los ajustes de dosis para lenalidomida y dexametasona se realizaron de acuerdo a la información de prescripción del fabricante. El tratamiento continuó en ambos brazos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 569 pacientes: 286 para el brazo DRd y 283 para el brazo Rd. Las características de la enfermedad y demográficas al inicio fueron similares entre el brazo de DARZALEX® y el de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (rango 34 a 89 años), 11% tenían ≥75 años, 59% eran hombres; 69% blancos, 18% asiáticos y 3% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea de tratamiento anterior. El sesenta y tres porciento (63%) de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. La mayoría de los pacientes (86%) recibieron un PI previo, el 55% de los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador previo, incluyendo el 18% de los pacientes que habían recibido lenalidomida previa; y el 44% de los pacientes habían recibido un PI y un agente inmunomodulador previo. Al inicio, el 27% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento. El diesciocho porciento (18%) de los pacientes fueron refractarios a un PI únicamente y el 21% fueron refractarios a bortezomib. La eficacia fue evaluada por SLP en base a los criterios del IMWG.

POLLUX demostró una mejoría en la SLP del brazo DRd en comparación con el brazo Rd (CR=0,37; IC del 95%: 0,27, 0,52; p<0,0001), representando una reducción del 63% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd. Después de una mediana de seguimiento de 55 meses, la mediana de SLP fue de 45 meses (IC del 95%: 34,1; 53,9) en el grupo DRd y de 17,5 meses (IC del 95%: 13,9; 20,8) en el grupo Rd.

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



[a] Mediana de seguimiento de SLP de 13,5 meses

Los resultados adicionales de eficacia de POLLUX se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultados adicionales de eficacia de POLLUX[a]

	DRd (N=286)	**Rd (N=283)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	261 (91,3%)	211 (74,6%)
Valor p[b]	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	51 (17,8%)	20 (7,1%)
Respuesta completa (RC)	70 (24,5%)	33 (11,7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	92 (32,2%)	69 (24,4%)
Respuesta parcial (RP)	48 (16,8%)	89 (31,4%)

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona
[a] Basado en la población por intención de tratar.
[b] Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 13 meses) en el grupo DRd y de 1,1 meses (rango: 0,9 a 10 meses) en el grupo Rd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DRd (rango: 1+ a 19,8+ meses) y fue de 17,4 meses (rango: 1,4 a 18,5+ meses) en el grupo Rd.

Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, se observaron 75 muertes: 30 en el grupo DRd y 45 en el grupo Rd.

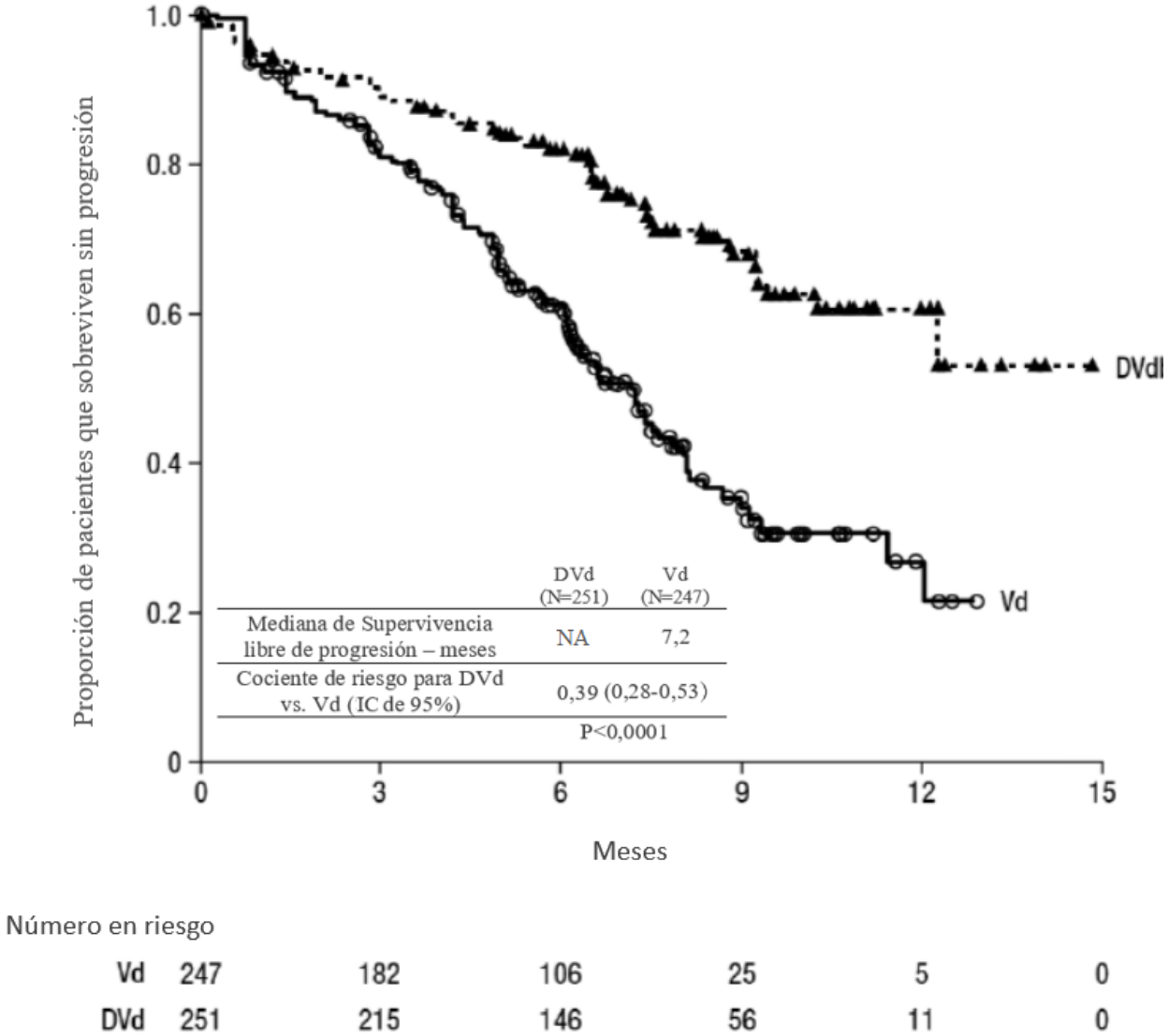
Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

CASTOR (NCT02136134), un ensayo abierto de fase 3, aleatorizado y controlado con activo, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) con el tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró por inyección subcutánea o inyección IV con una dosis de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de 21 días [3 semanas]) por un total de 8 ciclos. La dexametasona se administró por vía oral con una dosis de 20 mg los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años, con un índice de masa corporal [IMC] <18,5, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a tratamiento con esteroides. Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión. Para los pacientes con un dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®. Bortezomib y dexametasona se administraron durante 8 ciclos de tres semanas en ambos brazos de tratamiento mientras que DARZALEX® se administró hasta progresión de la enfermedad. Sin embargo, se continuó administrando dexametasona 20 mg como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX® en el brazo DVd. Los ajustes de dosis para bortezomib y dexametasona se realizaron de acuerdo a la información de prescripción del fabricante.

Se aleatorizó un total de 498 pacientes: 251 para el brazo DVd y 247 para el brazo Vd. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron similares entre el brazo de DARZALEX® y el de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango 30 a 88 años), 12% tenían ≥75 años, 57% eran hombres; 87% blancos, 5% asiáticos y 4% afroamericanos. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas previas de tratamiento y el 61% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés). El 69% de los pacientes habían recibido un PI previo (66% recibieron bortezomib) y el 76% de los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador (42% recibieron lenalidomida). Al inicio, el 32% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento y las proporciones de pacientes refractarios a cualquier tratamiento específico previo se encontraron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. El 33% de los pacientes fueron refractarios a un agente inmunomodulador únicamente, con el 24% de los pacientes del brazo DVd y el 33% de los pacientes del brazo Vd, respectivamente, refractarios a lenalidomida. La eficacia se evaluó por SLP en base a los criterios del IMWG.

CASTOR demostró una mejoría en la SLP del brazo DVd en comparación con el brazo Vd (CR=0,39; IC del 95%: 0,28; 0,53; p<0,0001), representando una reducción del 61% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd versus Vd. Después de una mediana de seguimiento de 50 meses, la mediana de SLP fue de 16,7 meses (IC del 95%: 13,1; 19,4) en el grupo DVd y de 7,1 meses (IC del 95%: 6,2, 7,7) en el grupo Vd.

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier de SLP en CASTOR[a]



[a] Mediana de seguimiento de SLP de 7,4 meses

Los resultados adicionales de eficacia de CASTOR se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados adicionales de eficacia de CASTOR[a]

	DVd (N=251)	**Vd (N=247)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP)	199 (79,3%)	148 (59,9%)
Valor p[b]	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (4,4%)	5 (2,0%)
Respuesta completa (RC)	35 (13,9%)	16 (6,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	96 (38,2%)	47 (19,0%)
Respuesta parcial (RP)	57 (22,7%)	80 (32,4%)

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd = bortezomib-dexametasona
[a] Basado en la población por intención de tratar.
[b] Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo a la respuesta fue de 0,8 meses (rango: 0,7 a 4 meses) en el grupo DVd y de 1,5 meses (rango: 0,7 a 5 meses) en el grupo Vd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DVd (rango: 1,4+ a 14,1+ meses) y fue de 7,9 meses (rango: 1,4+ a 12+ meses) en el grupo Vd.

Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, se observaron 65 muertes: 29 en el grupo DVd y 36 en el grupo Vd.

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona(20/56 mg/m^2) dos veces por semana

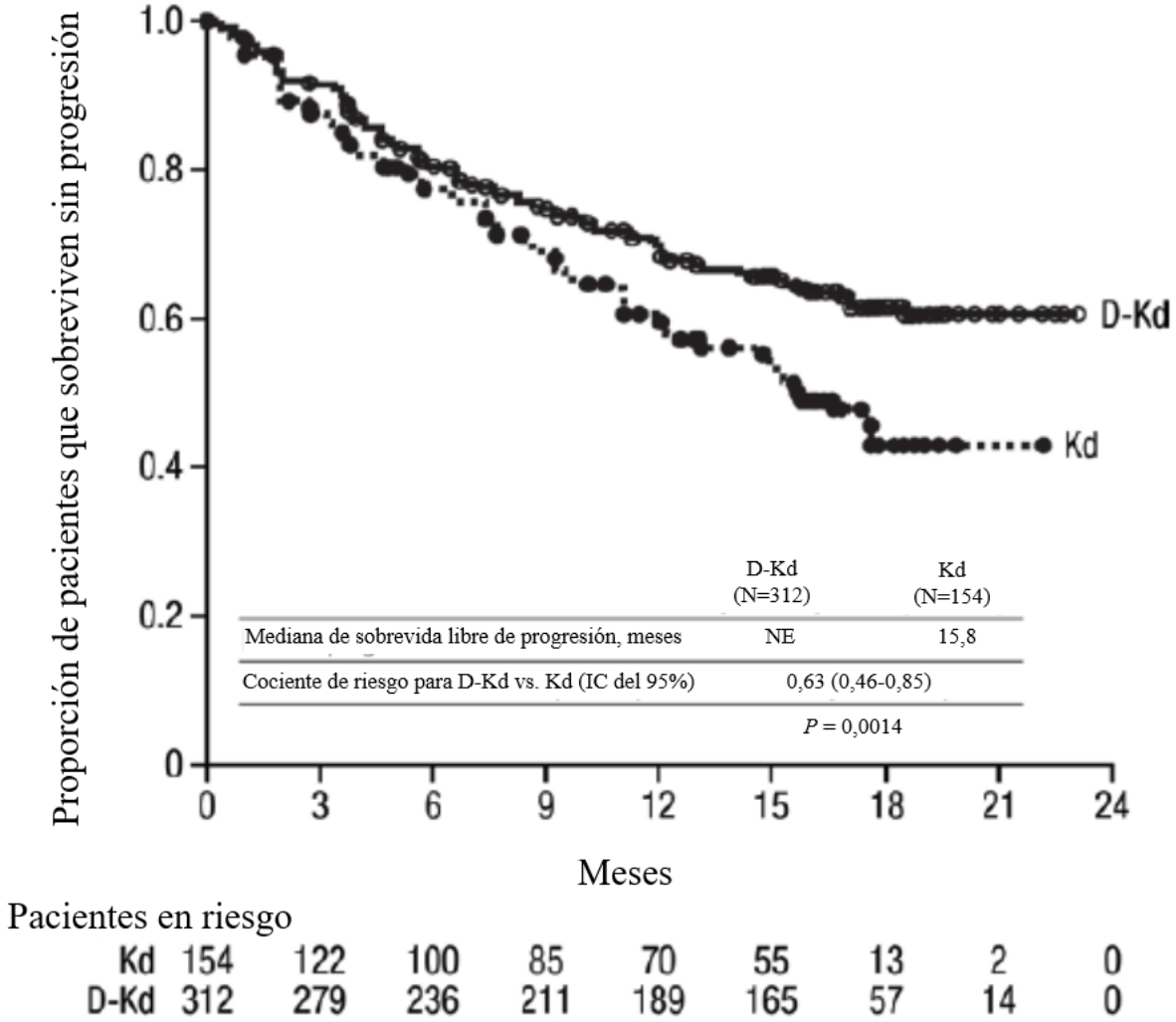
CANDOR (NCT03158688) fue un ensayo abierto, aleatorizado y multicéntrico que evaluó la combinación de DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona (DKd) dos veces por semana frente a carfilzomib y dexametasona (Kd) dos veces por semana en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos 1 a 3 líneas de terapia previas. Se excluyó del ensayo a los pacientes que presentaron lo siguiente: asma persistente conocido moderado o grave dentro de los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) conocida con un VEF1 <50% del normal previsto, e insuficiencia cardíaca congestiva activa. La aleatorización se estratificó según el ISS (estadio 1 o 2 versus estadio 3) en la selección, exposición previa a un inhibidor de proteasoma (sí versus no), cantidad de líneas de tratamiento previas (1 versus ≥2), o tratamiento previo con anticuerpos contra el antígeno de grupo de diferenciación 38 (CD38) (sí versus no).

DARZALEX® se administró por vía intravenosa a una dosis de 8 mg/kg en el Ciclo 1 los Días 1 y 2. A partir de entonces, DARZALEX® se administró por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8, 15 y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad. Carfilzomib se administró por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m^2 en el Ciclo 1 los Días 1 y 2, a una dosis de 56 mg/m^2 en el Ciclo 1 los Días 8, 9, 15 y 16; y a partir de entonces a una dosis de 56 mg/m^2 en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Se administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y luego 40 mg por vía oral o intravenosa el Día 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes >75 años que recibieron una dosis reducida de dexametasona de 20 mg, se les administró la dosis entera de 20 mg como medicación previa a la infusión de DARZALEX® los días que se administró DARZALEX®. La dosificación de dexametasona fue por otra parte dividida durante los días que se administró carfilzomib en ambos brazos del estudio. El tratamiento continuó en ambos brazos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 466 pacientes: 312 para el brazo DKd y 154 para el brazo Kd. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los brazos. La mediana de edad fue 64 años (rango de 29 a 84 años), el 9% tenían ≥75 años, el 58% eran hombres; el 79% blancos, el 14% asiáticos y el 2% de raza negra. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas y el 58% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) previo. La mayoría de los pacientes (92%) habían recibido un PI previo y de estos pacientes, el 34% fueron refractarios al régimen que incluía el PI. El 42% de los pacientes había recibido lenalidomida previamente y de estos pacientes, el 33% fueron refractarios a un régimen que contenía lenalidomida.

La eficacia se evaluó por un comité revisor independiente (IRC, por sus siglas en inglés) considerando la SLP de acuerdo a los criterios de respuesta del IMWG. La Figura 8 proporciona los resultados de eficacia. CANDOR demostró una mejoría en la SLP en el brazo DKd en comparación con el brazo Kd. La mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo DKd y fue de 15,8 meses en el brazo Kd (cociente de riesgos [CR]=0,63; IC del 95%: 0,46; 0,85; p=0,0014), representando una reducción del 37% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DKd versus Kd.

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier de SLP en CANDOR



Pacientes en riesgo

Kd	154	122	100	85	70	55	13	2	0
D-Kd	312	279	236	211	189	165	57	14	0

Los resultados adicionales de eficacia de CANDOR se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Resultados adicionales de eficacia de CANDOR (población por intención de tratar)

	DKd (N=312)	**Kd (N=154)**
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)	263 (84%)	115 (75%)
IC del 95%	(80; 88)	(67; 81)
Valor p[a] (1 cola)	0,0040	
Respuesta completa (RC)	89 (28%)	16 (10%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	127 (41%)	59 (38%)
Respuesta parcial (RP)	47 (15%)	40 (26%)
Tasa de RC con EMR [-] a los 12 meses n(%)[b]	39 (12%)	2 (1,3%)
IC del 95%	(9; 17)	(0,2; 4,6)
Valor p[a] (1 cola)	<0,0001	
RC para EMR [-][b]	43 (14%)	5 (3,2%)

DKd=daratumumab-carfilzomib-dexametasona; Kd=carfilzomib-dexametasona; RC con ERM[-]=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza

[a] Valor p de la prueba estratificada de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

[b] RC con EMR [-] (a un nivel 10^{-5}) se define como el logro de RC según IMWG-URC y estado de EMR [-] evaluado por el ensayo de secuenciación de siguiente generación (ClonoSEQ)

La mediana de tiempo de respuesta fue de 1 mes (rango: 1 a 14 meses) en el grupo DKd y de 1 mes (rango: 1 a 10 meses) en el grupo Kd. La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo DKd y fue de 16,6 meses (IC del 95%: 13,9; no estimable) en el grupo Kd.

<u>Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona (20/70 mg/m^2) una vez por semana</u>

EQUULEUS (NCT01998971) fue un ensayo abierto, de cohortes múltiples que evaluó la combinación de DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona una vez por semana en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido al menos 1 a 3 líneas de tratamiento previas. Se excluyó del ensayo a los pacientes que presentaron lo siguiente: asma persistente conocida moderada o grave dentro de los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) conocida con un VEF1 <50% del nivel normal previsto, o insuficiencia cardíaca congestiva activa (definida como Clase III-IV por la Asociación de Cardiología de Nueva York).

Diez pacientes recibieron DARZALEX® por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg el Día 1 del Ciclo 1 y el resto de los pacientes recibieron DARZALEX® por vía intravenosa a una dosis de 8 mg/kg los Días 1 y 2 del Ciclo 1. A partir de entonces, DARZALEX® se administró por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8, 15 y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 para los ciclos restantes de cada ciclo de 28 días. Carfilzomib se administró por vía intravenosa una vez por semana a una dosis de 20 mg/m^2 en el Día 1 del Ciclo 1 y se escaló a una dosis de 70 mg/m^2 en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo posterior de 28 días. En los Ciclos 1 y 2, se administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23; en los Ciclos 3 a 6 se administró dexametasona 20 por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 15 y 16 y a una dosis de 40 mg los Días 8 y 22; y en los Ciclos 7 en adelante, se administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1 y 2 y a una dosis de 40 mg los Días 8, 15 y 22. Para los pacientes >75 años de edad, se

administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. El tratamiento continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El ensayo EQUULEUS reclutó 85 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 66 años (rango: 38 a 85 años), el 9% de los pacientes tenían ≥75 años de edad, el 54% eran hombres; el 80% blancos, el 3,5% de raza negra y el 3,5% asiáticos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas. El 73% de los pacientes habían recibido un ASCT. Todos los pacientes recibieron bortezomib previo y el 95% de los pacientes recibieron lenalidomida previa. El 59% de los pacientes fueron refractarios a lenalidomida y el 29% de los pacientes fueron refractarios a un PI e IMiD.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global utilizando los criterios del IMWG. La Tabla 7 proporciona los resultados de eficacia. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 0,95 meses (rango: 0,9; 14,3). La mediana de duración de la respuesta fue de 28 meses (IC del 95%: 20,5; no estimable).

Tabla 7: Resultados de eficacia de EQUULEUS

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

TRG=RCe+RC+MBRP+RP
IC=intervalo de confianza

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

EQUULEUS (NCT01998971), un ensayo abierto en el cual 103 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido un PI y un agente inmunomodulador previo, recibieron 16 mg/kg de DARZALEX® en combinación con pomalidomida y dexametasona a bajas dosis hasta progresión de la enfermedad. La pomalidomida (4 mg una vez por día por vía oral los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona oral a bajas dosis o por vía intravenosa 40 mg/semana (dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes >75 años o con un IMC <18,5). Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión y la restante se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes con un dosis reducida de dexametasona, la dosis entera de 20 mg se administró como un medicamento previo a la infusión de DARZALEX®.

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

fueron refractarios a bortezomib, el 64% de los pacientes fueron refractarios a bortezomib y lenalidomida.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente usando los criterios del IMWG (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia de EQUULEUS

	N=103
Tasa de respuesta global (TRG) IC del 95% (%)	61 (59,2%) (49,1, 68,8)
Respuesta completa estricta (RCe)	8 (7,8%)
Respuesta completa (RC)	6 (5,8%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	29 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17,5%)

TRG = RCe+RC+MBRP+RP
IC = Intervalo de confianza

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 2,8 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 13,6 meses (rango: 0,9+ a 14,6+ meses).

Monoterapia

SIRIUS (NCT01985126), fue un ensayo abierto que evaluó la monoterapia con DARZALEX® en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario y que habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento incluyendo un PI y un agente inmunomodulador o que fueron doblemente refractarios a un PI y a un agente inmunomodulador. En 106 pacientes, DARZALEX® 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes fue de 63,5 años (rango: 31 a 84 años), 49% de los pacientes eran hombres y 79% eran blancos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas previas de tratamiento. El 80% de los pacientes habían recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). Al inicio, el 97% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% fueron refractarios tanto a un PI como a un agente inmunomodulador y el 77% fueron refractarios a agentes alquilantes.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global según el Comité de Revisión Independiente usando los criterios del IMWG (ver Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de eficacia de SIRIUS

	N=106
Tasa de respuesta global (TRG) IC del 95% (%)	31 (29,2%) (20,8, 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe)	3 (2,8%)
Respuesta completa (RC)	0
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	10 (9,4%)
Respuesta parcial (RP)	18 (17,0%)

TRG = RCe+RC+MBRP+RP

IC = Intervalo de confianza

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 5,6 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 7,4 meses (rango: 1,2 a 13,1+ meses).

GEN501 (NCT00574288) fue un ensayo abierto con dosis escalonadas que evaluó la monoterapia con DARZALEX® en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario y que habían recibido al menos 2 tratamientos citorreductores diferentes. En 42 pacientes, DARZALEX® 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 44 a 76 años), 64% de los pacientes eran hombres y 76% eran blancos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas previas de tratamiento. El 74% de los pacientes habían recibido un ASCT previo. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). Al inicio, el 76% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% fueron refractarios tanto a un PI como a un agente inmunomodulador y el 60% fueron refractarios a agentes alquilantes.

La tasa de respuesta global fue de 36% (IC del 95%: 21,6, 52,0%) con 1 RC y 3 MBRP. La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,5 a 3,2 meses). La mediana de duración de la respuesta no fue estimable (rango: 2,2 a 13,1+ meses).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Información posológica importante

- Administrar medicaciones previas y posteriores a la infusión (ver “Posología y forma de administración – medicamentos concomitantes recomendados”)
- Administrar únicamente como infusión intravenosa después de la dilución en cloruro de sodio 0,9%, USP (ver “Posología y forma de administración - Preparación y administración”).
- DARZALEX® debe ser administrado por un profesional sanitario, con acceso inmediato a equipo de emergencias y soporte médico apropiado para tratar reacciones relacionadas a la infusión, si se producen (ver “Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas con la infusión”).
- Clasificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® (Ver “Advertencias y precauciones, Interferencia con pruebas serológicas”).

Posología recomendada

<u>Monoterapia y en combinación con lenalidomida (D-Rd) o Pomalidomida (D-Pd) y dexametasona</u>
La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 10 corresponde a la terapia combinada (regímenes de ciclos de 4 semanas) y a la monoterapia como se indica a continuación:

- Tratamiento combinado con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre (ASCT) y en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario

- Terapia combinada con pomalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

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

Tabla 10: Pauta posológica para DARZALEX® en combinación con lenalidomida o pomalidomida (ciclos de 4 semanas) y dexametasona en bajas dosis y para 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 la progresión de la enfermedad[b]	cada cuatro semanas

[a] La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 9
[b] La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25

Para conocer las indicaciones de administración de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver la sección "Estudios clínicos" y los prospectos de los elaboradores correspondientes.

<u>En combinación con bortezomib, melfalan y prednisona (D-VMP)</u>
La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 11 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (régimen de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el ASCT.

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

Tabla 11: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP], ciclos de 6 semanas)

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

[a] La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7
[b] La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55

Para las instrucciones de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver "Estudios Clínicos".

En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd)
La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 12 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimen de ciclos de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son elegibles para ASCT.

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

Tabla 12: Pauta posológica de DARZALEX® en tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]: ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Pauta
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanalmente (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16[a]	Cada dos semanas (total de 4 dosis)
Frenar para quimioterapia a altas dosis y ASCT		
Consolidación	Semanas 1 a 8[b]	Cada dos semanas (total de 4 dosis)

[a] La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 9
[b] La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 1 tras el reinicio del tratamiento luego de ASCT

Para las instrucciones de administración de medicamentos combinados con DARZALEX®, ver sección “Estudios clínicos” así como la información de prescripción del fabricante.

En combinación con bortezomib y dexametasona (D-Vd)
La pauta posológica de DARZALEX® en la Tabla 13 corresponde al tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona (ciclos de 3 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario.

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

Tabla 13: Pauta posológica de DARZALEX® con bortezomib y dexametasona (ciclos de 3 semanas)

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 9	semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24[a]	cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad[b]	cada cuatro semanas

[a] La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la Semana 10
[b] La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25

Para las instrucciones de administración de medicamentos combinados con DARZALEX®, ver sección “Estudios clínicos” así como la información de prescripción del fabricante.

En combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd)
La pauta posológica de DARZALEX® cuando se administra en combinación con carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario se presenta en la Tabla 14.

Tabla 14: Pauta posológica para DARZALEX® con carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

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

[a] La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 9
[b] La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25
[c] En base al peso corporal actual

Para conocer las indicaciones de administración de agentes combinados administrados con DARZALEX®, ver la sección "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado" y el prospecto del elaborador.

Velocidades de administración

Administrar DARZALEX® por vía intravenosa con la velocidad descrita a continuación en la Tabla 15. Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en el caso de ausencia de reacciones relacionadas a la infusión.

La dosis recomendada de 16 mg/kg para administrar en el Día 1, cuando DARZALEX® se administra como monoterapia o en combinación, se puede dividir en dos días consecutivos de tal manera que una dosis de 8 mg/kg se administre el Día 1 y el Día 2, respectivamente.

Tabla 15: Velocidades de infusión para la administración de DARZALEX® (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primer hora)	Incremento de la velocidad[a]	Velocidad máxima
Infusión de la Semana 1				
Opción 1 (infusión de dosis única)				
Semana 1, Día 1 (16 mg/kg)	1000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Opción 2 (infusión de dosis dividida)				
Semana 1, Día 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 1, Día 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 2 (16 mg/kg)[b]	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 3 en adelante (16 mg/kg)[c]	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora

[a] Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en ausencia de reacciones relacionadas a la infusión.
[b] Utilizar un volumen de dilución de 500 ml para la dosis de 16 mg/kg sólo si no hubo reacciones relacionadas a la infusión durante la semana anterior. De lo contrario, utilizar un volumen de dilución de 1000 ml.

[c] Utilizar una velocidad inicial modificada (100 ml/hora) para las infusiones siguientes (es decir, Semana 3 en adelante) sólo si no hubo reacciones relacionadas a la infusión durante la infusión anterior. De lo contrario, continuar con las indicaciones de la tabla para la velocidad de infusión de la Semana 2.

Dosis omitidas de DARZALEX®

Si se omite una dosis de DARZALEX®, administrar la dosis lo antes posible y ajustar la pauta posológica acordemente para mantener el intervalo de tratamiento.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicación previa a la infusión
Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión 1 hora a 3 horas antes de cada infusión de DARZALEX®:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
  Monoterapia: Administrar metilprednisolona 100 mg (o equivalente) por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, considerar reducir la dosis a 60 mg (o equivalente), administrada por vía oral o intravenosa.
  En combinación: Administrar dexametasona 20 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa.
  Cuando la dexametasona sea el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de dexametasona que es parte del régimen de base servirá como medicación previa los días en los que se administre la infusión de DARZALEX® (ver sección "Estudios clínicos").
  No administrar corticosteroides específicos del régimen de base (por ejemplo, prednisona) los días de la infusión de DARZALEX® cuando los pacientes reciben dexametasona (o equivalente) como una medicación previa.
- Paracetamol 650 mg a 1000 mg por vía oral
- Difenhidramina 25 mg a 50 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa

Medicación posterior a la infusión
Administrar los siguientes medicamentos posteriores a la infusión:

Monoterapia: administrar metilprednisolona 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) por vía oral por 2 días, empezando el día siguiente después de la administración de DARZALEX®.
En combinación: Considerar administrar metilprednisolona oral a una dosis menor o igual a 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) empezando el día siguiente a la administración de la infusión de DARZALEX®.
Es posible que no se necesiten corticoesteroides adicionales si se administra un corticosteroide específico del régimen de base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día posterior a la infusión de DARZALEX® (ver "Estudios Clínicos").

Para los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras 4 infusiones de DARZALEX® considerar discontinuar estos medicamentos posteriores a la infusión adicionales si el paciente no experimenta una reaccion relacionada a la infusión grave.

Profilaxis por reactivación de Herpes Zóster

Iniciar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación de Herpes Zóster dentro de 1 semana de haber empezado con DARZALEX® y continuar durante 3 meses después de la finalización del tratamiento (ver "Reacciones adversas").

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX®. Considerar suspender DARZALEX® para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de mielosupresión (ver "Advertencias y precauciones").

Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX®, ver la información de prescripción del fabricante.

Reacciones relacionadas con la infusión
Ante reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado/gravedad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX® y tratar los síntomas. El tratamiento de reacciones relacionadas a la infusión puede requerir una reducción de la velocidad de infusión o la suspensión del tratamiento con DARZALEX®, según se explica abajo (ver "Advertencias y precauciones, Reacciones relacionadas a la infusión").

- Grado 1-2 (leves a moderadas): Una vez que se hayan resuelto los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad en que ocurrió la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas de reacción, se puede reanudar el incremento de la velocidad de infusión con aumentos e intervalos según sean clínicamente adecuados hasta la velocidad máxima de 200 ml/hora (Tabla 15).
- Grado 3 (graves): Una vez que se hayan resuelto los síntomas de la reacción, considerar reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad en que ocurrió la reacción. Si el paciente no presenta síntomas adicionales, reanudar el incremento de la velocidad de infusión con aumentos e intervalos como se indica en la Tabla 15. En caso de reaparición de los síntomas de Grado 3, repetir el procedimiento descrito anteriormente. Suspender permanentemente el uso de DARZALEX® luego de la tercera vez que ocurra una reacción relacionada con la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente mortales): Suspender DARZALEX® permanentemente.

Preparación y administración

Preparación
DARZALEX® es para una única dosis.

Preparar la solución para la infusión utilizando la siguiente técnica aséptica:

- Calcular la dosis (mg), volumen total (ml) de solución de DARZALEX® requerida y la cantidad de viales de DARZALEX® necesarios en función del peso del paciente.
- Los viales de DARZALEX® de la misma concentración pueden mezclarse en la misma bolsa de infusión.
- Verificar que la solución de DARZALEX® sea incolora a amarillo pálido. No usar si presenta partículas opacas, decoloración o partículas extrañas de otro tipo.

- Extraer un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%, USP de la bolsa/envase de la infusión que sea igual al volumen requerido de solución de DARZALEX®.
- Retirar la cantidad necesaria de solución DARZALEX® y diluir hasta el volumen apropiado añadiendo a la bolsa/envase que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP según se especifica en la Tabla 15 (Ver "Posología y forma de administración – Dosis recomendada y pauta posológica"). Las bolsas/envases de infusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o combinación de poliolefinas (PP+PE). Diluir bajo condiciones asépticas apropiadas. Descartar la parte sobrante sin usar que quede en el vial.
- Invertir cuidadosamente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución diluida puede generar partículas proteináceas muy pequeñas, translúcidas a blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C y /o a temperatura ambiente hasta 15 horas. El almacenamiento a temperatura ambiente incluye el tiempo de infusión. Proteger de la luz durante el almacenamiento. No congelar.

<u>Administración</u>

- Si se conserva en la heladera, permitir que la solución llegue a temperatura ambiente. Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando un set de infusión con regulador de flujo y con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a proteínas, de polietersulfona (PES) (tamaño de los poros 0,22 micrómetros o 0,2 micrómetros). Los sets de administración deben estar hechos de poliuterano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- No conservar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar para su re-uso. Cualquier producto no utilizado o de debe descartarse de acuerdo a los requerimientos locales.
- No administrar la infusión de DARZALEX® concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

DARZALEX® está contraindicado en pacientes con historial de hipersensibilidad severa (por ejemplo, reacciones anafilácticas) a daratumumab o a cualquiera de los componentes de la formulación (Ver "Advertencias y Precauciones").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® puede causar reacciones relacionadas a la infusión graves y/o serias, incluyendo reacciones anafilácticas. Estas reacciones pueden poner en peligro la vida y se han reportado casos mortales (ver “Reacciones adversas, Experiencia posterior a la comercialización”).

En ensayos clínicos (monoterapia y combinación: N=2066), las reacciones relacionadas a la infusión ocurrieron en el 37% de los pacientes con la infusión de la Semana 1 (16 mg/kg), 2% con la infusión de la Semana 2, y en el 6% de manera acumulativa con las infusiones subsiguientes. Menos del 1% de los pacientes tuvo una reacción relacionada con la infusión de Grado 3/4 en la Semana 2 o en infusiones posteriores. La mediana de tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,5 horas (rango: 0 a 73 horas). La incidencia de la modificación de la infusión debido a reacciones fue del 36%. Las medianas de la duración de las infusiones de 16 mg/kg en la Semana 1, Semana 2 e infusiones posteriores fueron de aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente. Casi todas las reacciones ocurrieron durante la infusión o dentro de las 4 horas de completar DARZALEX®. Antes de la introducción de la medicación posterior a la infusión en ensayos clínicos, las reacciones relacionadas a la infusión ocurrieron hasta 48 horas después de la infusión.

Han ocurrido reacciones graves, incluyendo broncoespasmos, hipoxia, disnea, hipertensión, taquicardia, cefaleas, edema laríngeo y pulmonar, y reacciones adversas oculares, como derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de la garganta, así también como escalofríos, vómitos y náuseas. Los signos y síntomas menos frecuentes fueron sibilancias, rinitis alérgica, pirexia, malestar torácico, prurito, hipotensión y visión borrosa (ver “Reacciones adversas”).

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX® en el contexto del ASCT (CASSIOPEIA) durante una mediana de 3,75 meses (rango: 2,4 a 6,9 meses), al reiniciar el tratamiento con DARZALEX®, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión fue del 11% para la primera infusión después del ASCT. La velocidad de infusión/volumen de dilución usados durante el reinicio fueron los mismos de la última infusión de DARZALEX® antes de la interrupción debida al ASCT. Las reacciones relacionadas a la infusión que ocurrieron al reiniciar el tratamiento con DARZALEX® después del ASCT fueron consistentes en términos de síntomas y gravedad (grado 3 o 4: <1 %) con las informadas en estudios anteriores en la Semana 2 o infusiones posteriores.

En EQUULEUS, los pacientes que recibieron tratamiento combinado (n=97) recibieron la primera dosis de 16 mg/kg en la Semana 1 dividida en dos días; es decir, 8 mg/kg el Día 1 y el Día 2, respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada a la infusión de cualquier grado fue del 42%, con el 36% de los pacientes que experimentaron reacciones relacionadas a la infusión el Día 1 de la Semana 1, el 4 % en el Día 2 de la Semana 1 y el 8% con las infusiones posteriores. La mediana de tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,8 horas (rango: 0,1 a 5,4 horas). La incidencia de interrupciones de la infusión debido a reacciones fue del 30%. Las medianas de la duración de las infusiones fueron 4,2 horas para el Día 1 de la Semana 1, 4,2 horas para el Día 2 de la Semana 1 y 3,4 horas para las infusiones posteriores.

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Monitorear frecuentemente a los pacientes durante toda la infusión (Ver “Posología y forma de adminsitración, Medicamentos concomitantes recomendados”). Interrumpir la infusión de

DARZALEX® ante reacciones de cualquier gravedad e iniciar tratamiento médico según la necesidad. Discontinuar permanentemente la terapia con DARZALEX® si ocurre una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal (Grado 4) e instituya la atención de emergencia apropiada. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3, reducir la velocidad de infusión al reanudar la infusión (ver "Posología y forma de administración").

Para reducir el riesgo de reacciones tardías relacionadas a la infusión, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes luego de las infusiones de DARZALEX® (ver "Posología y forma de administración"). Los pacientes con antecedentes de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas pueden requerir otras medicaciones posteriores a la infusión para controlar las complicaciones respiratorias. Considerar prescribir broncodilatadores de corta y larga duración y corticosteroides inhalados en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (ver "Posología y forma de administración").

Con la infusión de DARZALEX® se han producido reacciones adversas oculares, incluyendo miopía aguda y estrechamiento del ángulo de la cámara anterior debido a derrames ciliocoroideos con posibilidad de aumento de la presión intraocular o glaucoma. Si se presentan síntomas oculares, interrumpa la infusión de DARZALEX® y busque una evaluación oftalmológica inmediata antes de reiniciar DARZALEX®.

Interferencia con pruebas serológicas

Daratumumab se adhiere al CD38 en glóbulos rojos y da resultado positivo en la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (prueba de Coombs Indirecta). Las pruebas de Antiglobulinas Indirectas positivas mediadas por daratumumab pueden persistir por hasta 6 meses luego de la última infusión de daratumumab. Daratumumab unido a los glóbulos rojos enmascara la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del tipo de grupo sanguíneo ABO y Rh del paciente no se ve afectada (Ver "Interacciones medicamentosas").

Notificar a centros de transfusión de sangre de esta interferencia con pruebas serológicas e informar a los bancos de sangre que el paciente ha recibido DARZALEX®. Clasificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® (ver "Posología y forma de administración").

Neutropenia

DARZALEX® puede aumentar la neutropenia inducidas por el tratamiento de base (ver "Reacciones adversas").

Monitorear periodicamente los recuentos de glóbulos rojos durante el tratamiento de acuerdo a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Monitorear a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Considerar suspender DARZALEX® hasta la recuperación de los neutrófilos.

Trombocitopenia

DARZALEX® puede aumentar la trombocitopenia inducida por el tratamiento de base (ver "Reacciones adversas").

Monitorear periodicamente los recuentos de glóbulos rojos durante el tratamiento de acuerdo a la información de prescripción del fabricante para tratamientos de base. Considerar suspender DARZALEX® hasta la recuperación de las plaquetas.

Interferencia con la determinación de Respuesta Completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que puede ser detectado, tanto en electroforesis (EF) como en inmunofijación (IF) de proteinas séricas, métodos usados para el monitoreo clínico de la proteína monoclonal endógena (ver "Interacciones medicamentosas"). Esta interferencia puede impactar en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Toxicidad embriofetal

En base al mecanismo de acción, DARZALEX® puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. DARZALEX® puede causar depleción de las células inmunológicas fetales y una disminución de la densidad ósea. Informar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis (Ver "Uso en poblaciones específicas").

La combinación de DARZALEX® con lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas debido a que la lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar defectos congénitos y muerte del feto. Consultar el prospecto de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen en otras partes del prospecto:

- Reacciones relacionadas a la infusión (Ver "Advertencias y precauciones")
- Neutropenia (Ver "Advertencias y precauciones")
- Trombocitopenia (Ver "Advertencias y precauciones")

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en una gran variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden ser comparados directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento o pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX® (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con regímenes de base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX® como

monoterapia. En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron infección de las vías respiratorias superiores, neutropenia, reacciones relacionadas a la infusión, trombocitopenia, diarrea, estreñimiento, anemia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, edema periférico, náuseas, tos, pirexia, disnea y astenia.

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado no elegible para el trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluó en MAIA (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado"). Las reacciones adversas descritas en la tabla 16 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 25,3 meses (rango: 0,1 a 40,44 meses) para el grupo daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y 21,3 meses (rango: 0,03 a 40,64 meses) para el grupo lenalidomida-dexametasona (Rd)

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

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia de al menos 5% mayor en el grupo DRd en MAIA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	**DRd (N=364)**			**Rd (N=365)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Constipación	41	1	<1	36	<1	0
Náuseas	32	1	0	23	1	0
Vómitos	17	1	0	12	<1	0
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores[a]	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis[b]	29	3	0	21	1	0
Neumonía[c]	26	14	1	14	7	1
Infección de las vías urinarias	18	2	0	10	2	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Reacciones relacionadas a la infusión[d]	41	2	<1	0	0	0
Edema periférico[e]	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea[f]	32	3	<1	20	1	0
Tos[g]	30	<1	0	18	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Cefalea	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos vasculares						
Hipertensión[h]	13	6	<1	7	4	0

Siglas: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.
[a] Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores.
[b] Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis
[c] Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por Pneumocystis jirovecii, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar
[d] Reacciones relacionadas a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión
[e] Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, inflamación periférica
[f] Disnea, disnea inducida por esfuerzo
[g] Tos, tos productiva
[h] Aumento de la presión arterial, hipertensión

La Tabla 17 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 17: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en MAIA

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

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

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona
La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona se evaluó en ALCYONE (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado”). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 18 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una

mediana de duración del tratamiento de 14,7 meses (rango: 0 a 25,8 meses) para daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y 12 meses (rango: 0,1 a 14,9 meses) para VMP.

Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo D-VMP en comparación con el brazo VMP fueron neumonía (D-VMP 11% vs VMP 4%), infección de las vías respiratorias superiores (D-VMP 5% vs VMP 1%) y edema pulmonar (D-VMP 2% vs VMP 0%).

Tabla 18: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo D-VMP de ALCYONE

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	**D-VMP (N=346)**			**VMP (N=354)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores[a]	48	5	0	28	3	0
Neumonía[b]	16	12	<1	6	5	<1
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Reacciones relacionadas a la infusión[c]	28	4	1	0	0	0
Edema periférico[d]	21	1	<1	14	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos[e]	16	<1	0	8	<1	0
Disnea[f]	13	2	1	5	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión[g]	10	4	<1	3	2	0

Referencia: D = daratumumab, VMP = bortezomib-melfalán-prednisona.

[a] Infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, traqueobronquitis, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores

[b] Neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral y sepsis pulmonar

[c] Reacciones relacionadas a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión

[d] Edema periférico, edema generalizado, inflamación periférica

[e] tos, tos productiva.

[f] disnea, disnea inducida por esfuerzo

[g] hipertensión, aumento de la presión arterial

La Tabla 19 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 19: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en ALCYONE

	D-VMP (N=346)			**VMP (N=354)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9
Anemia	47	18	0	50	21	0

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

Mieloma múltiple recientemente diagnosticado elegible para el trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona se evaluó en CASSIOPEIA (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado"). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 20 reflejan la exposición a DARZALEX® hasta 100 días después del trasplante. La mediana de duración del tratamiento de inducción/ASCT/consolidación fue de 8,9 meses (rango: 7 a 12 meses) para DVTd y de 8,7 meses (rango: 6,4 a 11,5 meses) para VTd.

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

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en ≥ 10% de los pacientes y con una frecuencia mayor de al menos 5% en el grupo de DVTd en CASSIOPEIA

Clasificación por sistema y órgano Reacción adversa	**DVTd (N=536)**			**VTd (N=538)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Reacciones relacionadas a la infusión[a]	35	3	<1	0	0	0
Pirexia	26	2	<1	21	2	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	30	4	0	24	2	<1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores[b]	27	1	0	17	1	0
Bronquitis[c]	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos[d]	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

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

[a] La reacción relacionada a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión
[b] Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, rinitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores
[c] Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis
[d] Tos, tos productiva
Nota: la toxicidad relacionada con las pruebas de laboratorio de hematología fueron excluidas y se informan por separado en la tabla siguiente

Tabla 21: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASSIOPEIA

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

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

Mieloma múltiple Recidivante/Refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con lenalidomida y dexametasona se evaluó en POLLUX (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario”). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 22 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una duración mediana del tratamiento de 13,1 meses (rango: 0 a 20,7 meses) para daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y 12,3 meses (rango: 0,2 a 20,1 meses) para lenalidomida-dexametasona (Rd).

Reacciones adversas graves ocurrieron enel 49% de pacientes del brazo DRd en comparación con el 42% en el brazo Rd. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo DRd en comparación con el brazo Rd fueron neumonía (DRd 12% vs Rd 10%), infección de las vías respiratorias superiores (DRd 7% vs Rd 4%), gripe y pirexia (DRd 3% vs Rd 1% para cada una).

Las reacciones adversas provocaron la suspensión del 7% (n=19) de los pacientes del brazo DRd versus el 8% (n=22) del brazo Rd.

Tabla 22: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo DRd de POLLUX

Reacción adversa	**DRd (N=283)**			**Rd (N=281)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores[a]	65	6	<1	51	4	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Reacciones relacionadas a la infusión[b]	48	5	0	0	0	0
Fatiga	35	6	<1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náuseas	24	1	0	14	0	0
Vómitos	17	1	0	5	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos[c]	30	0	0	15	0	0
Disnea[d]	21	3	<1	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	13	0	0	7	0	0

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

[a] infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, sinusitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral de las vías respiratorias superiores, laringitis, infección por virus sincicial respiratorio, faringitis estafilocócica, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis estreptococica, traqueítis, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, micosis respiratoria, rinitis viral, amigdalitis aguda, infección por rinovirus

[b] Reaccion relacionadas a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión

[c] tos, tos productiva, tos alérgica

[d] disnea, disnea inducida por esfuerzo

La Tabla 23 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento a partir del inicio.

Tabla 23: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en POLLUX

	DRd (N=283)			**Rd (N=281)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Linfopenia	95	42	10	87	32	6
Neutropenia	92	36	17	87	32	8

Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Anemia	52	13	0	57	19	0

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

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con bortezomib y dexametasona se evaluó en CASTOR (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario"). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 24 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 6,5 meses (rango: 0 a 14,8 meses) para daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y 5,2 meses (rango: 0,2 a 8,0 meses) para bortezomib-dexametasona (Vd).
Reacciones adversas graves ocurrieron en el 42% de los pacientes para el brazo DVd en comparación con el 34% para el brazo Vd. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor de al menos 2% en el brazo DVd en comparación con el brazo Vd fueron infección de las vías respiratorias superiores (DVd 5% vs Vd 2%), diarrea y fibrilación auricular (DVd 2% vs Vd 0% para cada una).

Las reacciones adversas provocaron la suspensión del 7% (n = 18) de los pacientes del brazo DVd versus el 9% (n = 22) del brazo Vd.

Tabla 24: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con una frecuencia mayor de al menos 5% en el brazo DVd de CASTOR

Reacción adversa	**DVd (N=243)**			**Vd (N=237)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica sensitiva	47	5	0	38	6	<1
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración						
Reacciones relacionadas a la infusión[a]	45	9	0	0	0	0
Edema periférico[b]	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones						
Infección de las vías respiratorias superiores[c]	44	6	0	30	3	<1
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	<1	22	1	0
Vómitos	11	0	0	4	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos[d]	27	0	0	14	0	0
Disnea[e]	21	4	0	11	1	0

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

[a] Reacciones relacioandas a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión.

[b] edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica.

[c] infección de las vías respiratorias superiores, bronquitis, sinusitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, faringitis, infección de las vías respiratorias, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral de las

vías respiratorias superiores, laringitis, infección por virus sincicial respiratorio, faringitis estafilocócica, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis estreptocócica, traqueítis, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, micosis respiratoria, rinitis viral, amigdalitis aguda, infección por rinovirus.
[d] tos, tos productiva, tos alérgica.
[e] disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 25 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 25: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en CASTOR

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

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

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona dos veces por semana (20/56 mg/m^2)
La seguridad de DARZALEX® en combinación dos veces por semana con carfilzomib y dexametasona se evaluó en CANDOR (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario"). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 26 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 16,1 meses (rango: 0,1 a 23,7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9,3 meses (rango: 0,1 a 22,4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd).

Reacciones adversas graves ocurrieron en el 56% de los pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con Kd y en el 46% de los pacientes que recibieron Kd. Las reacciones adversas graves más frecuentes informadas en el brazo DKd en comparación con el brazo Kd fueron neumonía (DKd 14% frente a Kd 9%), pirexia (DKd 4,2% frente a Kd 2,0%), gripe (DKd 3,9% frente a Kd 1,3%), sepsis (DKd 3,9% frente a Kd 1,3%), anemia (DKd 2,3% frente a Kd 0,7%), bronquitis (DKd 1,9% frente a Kd 0%) y diarrea (DKd 1,6% frente a Kd 0%). Las reacciones adversas mortales dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento del estudio ocurrieron en el 10% de 308 pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con Kd frente al 5% de 153 pacientes que recibieron Kd. La reacción adversa mortal más frecuente fue infección (4,5% frente a 2,6%).

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

Las reacciones relacionadas a la infusión que ocurrieron en el día de la administración de cualquier dosis de DARZALEX® o al día siguiente ocurrieron en el 18% de los pacientes y las que tuvieron

lugar el día de la administración de la primera dosis de DARZALEX® o al día siguiente ocurrieron en el 12%.

Tabla 26: Reacciones adversas (≥15%) de pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd) en CANDOR

Reacción adversa	**DKd (N=308)**		**Kd (N=153)**	
	Todos los grados (%)	**Grado 3 o 4 (%)**	**Todos los grados (%)**	**Grado 3 o 4 (%)**
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Reacciones relacionadas a la infusión[a]	41	12	28	5
Fatiga[b]	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección de las vías respiratorias[c]	40[g]	7	29	3,3
Neumonía	18[g]	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1.3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia[d]	37	25	30	16
Anemia[e]	33	17	31	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	3,9	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos[f]	21	0	21	0
Disnea	20	3,9	22	2,6
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	18	3,9	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1,9	10	1,3

Siglas: D=daratumumab, Kd=carfilzomib-dexametasona.

[a] La incidencia de reacciones relacionadas a la infusión se basa en un grupo de síntomas (incluidos hipertensión, pirexia, exantema, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, rash cutáneo, síncope, sibilancia, prurito ocular, edema del párpado, insuficiencia renal, inflamación de la cara) relacionados con reacciones a la infusión que ocurrieron dentro de 1 día después de la administración de DKd o Kd

[b] Fatiga incluye fatiga y astenia

[c] Infección de las vías respiratorias incluye infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores

[d] Trombocitopenia incluye disminución del recuento plaquetario y trombocitopenia

[e] Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de hemoglobina

[f] Tos incluye tos productiva y tos

[g] Incluye reacciones adversas mortales

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia <15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**: neutropenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril
- **Trastornos cardíacos**: fibrilación auricular
- **Trastornos gastrointestinales**: vómitos, estreñimiento
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración**: edema periférico, astenia, escalofríos
- **Infecciones**: gripe, infección de las vías urinarias, sepsis, shock séptico
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**: disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia y deshidratación
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: espasmos musculares, artralgia, dolor torácico musculoesquelético
- **Trastornos del sistema nervioso**: cefalea, mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**: edema pulmonar
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**: exantema, prurito

Tratamiento combinado con carfilzomib y dexametasona una vez por semana (20/70 mg/m^2)
La seguridad de DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona una vez por semana se evaluó en EQUULEUS (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario"). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 27 reflejan la exposición a DARZALEX® durante una mediana de duración del tratamiento de 19,8 meses (rango: 0,3 a 34,5 meses).

Las reacciones adversas graves se informaron en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4,7%), infección de las vías respiratorias superiores (4,7%), carcinoma basocelular (4,7%), gripe (3,5%), deterioro general de la salud física (3,5%) e hipercalcemia (3,5%). Las reacciones adversas mortales dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento del estudio ocurrieron en el 3,5% de los pacientes que murieron por deterioro general de la salud física, falla multiorgánica secundaria a aspergilosis pulmonar, y progresión de la enfermedad.

La suspensión permanente de DARZALEX® debido a una reacción adversa ocurrió en el 8% de los pacientes. No ocurrió ninguna reacción adversa que provocara la suspensión permanente de DARZALEX® en más de un paciente.

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

Tabla 27: Reacciones adversas (≥15%) de pacientes que recibieron DARZALEX® en combinación con carfilzomib y dexametasona en EQUULEUS

Reacción adversa	DKd (N=85)	
	Todos los grados (%)	**Grado 3 o 4 (%)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia[a]	68	32
Anemia[b]	52	21
Neutropenia[c]	31	21
Linfopenia[d]	29	25
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Fatiga[e]	54	18
Reacciones relacionadas a la infusión[f]	53	12
Pirexia	37	1,2
Infecciones		
Infección de las vías respiratorias[g]	53	3,5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Gripe	17	3,5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	1,2
Vómitos	40	1,2
Diarrea	38	2,4
Estreñimiento	17	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea	35	3,5
Tos[h]	33	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4,7
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	27	1,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en extremidades	15	0

Siglas: D=daratumumab, Kd=carfilzomib-dexametasona.

[a] Trombocitopenia incluye disminución del recuento plaquetario y trombocitopenia

[b] Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de hemoglobina

[c] Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia

[d] Linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia

[e] Fatiga incluye fatiga y astenia

[f] La incidencia de reacciones relacionadas a la infusión se basa en un grupo de síntomas (incluidos hipertensión, pirexia, exantema, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, exantema, síncope, sibilancia, prurito ocular, edema del párpado, insuficiencia renal,

inflamación de la cara) relacionados con reacciones a la infusión que ocurrieron dentro de 1 día después de la administración de DKd
[g] Infección de las vías respiratorias incluye infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores
[h] Tos incluye tos productiva y tos

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia <15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**: leucopenia, neutropenia febril
- **Trastornos cardíacos**: fibrilación auricular
- **Trastornos gastrointestinales**: pancreatitis
- **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración**: edema periférico, escalofríos
- **Infecciones**: neumonía, infección de las vías urinarias, sepsis, shock séptico
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**: disminución del apetito, hiperglucemia, deshidratación e hipocalcemia
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, artralgia
- **Trastornos del sistema nervioso**: mareos, parestesia, neuropatía sensorial periférica
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**: prurito, exantema

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

La seguridad de DARZALEX® en combinación con pomalidomida y dexametasona se evaluó en EQUULEUS (ver "Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario"). Las reacciones adversas descritas en la Tabla 28 reflejan la exposición a DARZALEX®, pomalidomida y dexametasona (DPd) durante una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (rango: 0,03 a 16,9 meses).

La incidencia general de reacciones adversas graves fue del 49%. Las reacciones adversas graves informadas en ≥5% de los pacientes incluyeron neumonía (7%). Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 28: Reacciones adversas con una incidencia ≥10% informadas en EQUULEUS

Reacción adversa	**DPd (N=103)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración			
Fatiga	50	10	0
Reacciones relacionadas a la infusión[a]	50	4	0
Pirexia	25	1	0
Escalofríos	20	0	0
Edema periférico[b]	17	4	0
Astenia	15	0	0
Dolor torácico no cardíaco	15	0	0
Dolor	11	0	0
Infecciones			
Infección de las vías respiratorias superiores[c]	50	4	1
Neumonía[d]	15	8	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			

Tos[e]	43	1	0
Disnea[f]	33	6	1
Congestión nasal	16	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Constipación	33	0	0
Náuseas	30	0	0
Vómitos	21	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Dolor de espalda	25	6	0
Artralgia	22	2	0
Dolor de extremidades	15	0	0
Dolor óseo	13	4	0
Dolor torácico musculoesquelético	13	2	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	23	2	0
Ansiedad	13	0	0
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	21	2	0
Temblor	19	3	0
Cefalea	17	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	16	3	0
Hiperglucemia	13	5	1
Disminución del apetito	11	0	0

Referencia: D = daratumumab, Pd = pomalidomida-dexametasona.
[a] La reacción relacionada a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión.
[b] edema, edema periférico, inflamación periférica.
[c] amigdalitis aguda, bronquitis, laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección de las vías respiratorias superiores.
[d] infección pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración.
[e]tos, tos productiva, tos alérgica.
[f] disnea, disnea inducida por esfuerzo.

La Tabla 29 enumera las alteraciones de laboratorio que empeoran durante el tratamiento.

Tabla 29: Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento en EQUULEUS

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

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

Monoterapia

La seguridad de DARZALEX® fue evaluada en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario en tres ensayos clínicos abiertos. Los pacientes recibieron DARZALEX® 16 mg/kg. La duración mediana de la exposición fue de 3,3 meses (rango: 0,03 a 20,04 meses). Las reacciones adversas graves se informaron en 51 (33%) pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (6%), deterioro general de la salud física (3%) y pirexia (3%).

Las reacciones adversas provocaron un retraso del tratamiento en 24 (15%) pacientes, más frecuentemente debido a infecciones. Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del tratamiento en 6 (4%) pacientes.

La Tabla 30 presenta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes. La Tabla 31 describe las alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 informadas a una tasa de ≥10%.

Tabla 30: Reacciones adversas con una incidencia ≥10% en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® 16 mg/kg

Reacción adversa	**DARZALEX® (N=156)**		
	Todos los grados (%)	**Grado 3 (%)**	**Grado 4 (%)**
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración			
Reacción relacionada a la infusión[a]	48	3	0
Fatiga	39	2	0
Pirexia	21	1	0
Escalofríos	10	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	27	0	0
Diarrea	16	1	0
Constipación	15	0	0
Vómitos	14	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	23	2	0
Artralgia	17	0	0
Dolor de extremidades	15	1	0
Dolor torácico musculoesquelético	12	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	21	0	0
Congestión nasal	17	0	0
Disnea	15	1	0
Infecciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	20	1	0
Nasofaringitis	15	0	0
Neumonía[b]	11	6	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	15	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	12	1	0
Trastornos vasculares			

Hipertensión	10	5	0

[a] Reacciones relacionadas a la infusión incluye términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión.
[b] Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobular

Tabla 31: Alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 (≥ 10%) emergentes del tratamiento

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

Reactivación del virus Herpes Zóster

La profilaxis por reactivación de virus de herpes zóster se recomendó para pacientes en algunos ensayos clínicos de DARZALEX®. En los estudios de monoterapia, se informó herpes zóster en el 3% de los pacientes. En los estudios de tratamiento combinado, el herpes zóster se informó en el 2-5% de los pacientes que recibieron DARZALEX®.

Infecciones

Se informaron infecciones de Grado 3 o 4 como se indica a continuación:

- Estudios en pacientes con enfermedad recidivante/refractaria: DVd: 21% vs. Vd: 19%; DRd: 27% vs. Rd: 23%; DPd: 28%; DKd[a]: 37%, Kd[a]: 29%; DKd[b]: 21%
  [a] Donde carfilzomib 20/56 mg/m^2 se administró dos veces por semana
  [b] Donde carfilzomib 20/70 mg/m^2 se administró una vez por semana
- Estudios en pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23% vs. VMP: 15%; DRd: 32% vs. Rd: 23%; DVTd: 22% vs. VTd: 20%.

La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) que se informó con mayor frecuencia en los estudios. En estudios controlados con tratamiento activo, la discontinuación del tratamiento debida a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes.

Se informaron infecciones mortales (Grado 5) como se indica a continuación:

- Estudios en pacientes con enfermedad recidivante/refractaria: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; DKd[a]: 5%, Kd[a]: 3%; DKd[b]: 0%
  [a] Donde carfilzomib 20/56 mg/m^2 se administró dos veces por semana
  [b] Donde carfilzomib 20/70 mg/m^2 se administró una vez por semana
- Estudios en pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%

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

Reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés)

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

Otras experiencias de ensayos clínicos
Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas luego de la administración de daratumumab y hialuronidasa para inyección subcutánea:
Trastornos del sistema nervioso: Desmayos

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o para otros productos de daratumumab puede ser engañosa.

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® como monoterapia o como tratamientos combinados, 0,35% (6/1.713) de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti daratumumab emergentes del tratamiento. De ellos, 4 pacientes dieron positivo a los anticuerpos neutralizantes.

EXPERIENCIA POSTERIOR A LA COMERCIALIZACIÓN

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de daratumumab. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposicón a la droga.

Trastornos del sistema inmune: Reacción anafiláctica: IRR (incluyendo muertes)
Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis
Infecciones: Citomegalovirus, Listeriosis

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio

Interferencia con pruebas de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)
Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo detección de anticuerpos y pruebas cruzadas. Los métodos de mitigación de interferencia de daratumumab incluyen tratar glóbulos rojos reactivos con ditiotreitol (DTT) para interrumpir la adhesión a daratumumab o genotipificar. Dado que sistema de grupo sanguíneo Kell

es también susceptible al tratamiento con DTT, las unidades K-negativas deben proveerse luego de descartar o identificar aloanticuerpos usando glóbulos rojos tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin pruebas cruzadas, según las prácticas de bancos de sangre locales.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación
Daratumumab puede detectarse en ensayos de electroforesis de proteínas en suero (SPE) y ensayos de inmunofijación (IFE) usados para monitoreo de inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Pueden ocurrir falsos positivos en los resultados de los ensayos SPE e IFE en pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa impactando sobre la evaluación inicial de las respuestas completas según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (*International Myeloma Working Group,* IMWG). En pacientes con muy buena respuesta parcial persistente, donde se sospecha interferencia con daratumumab, considerar usar un ensayo IFE específico para daratumumab para distinguir daratumumab de cualquier proteina M endógena remanente en el suero del paciente, para facilitar la determinación de una respuesta completa.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos
DARZALEX® puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. La evaluación de los riesgos asociados a productos con daratumumab se basa en el mecanismo de acción y en los datos de modelos de animales knockout con antígeno CD38 diana (ver “Datos”). No se dispone de datos sobre el uso de DARZALEX® en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado del medicamento con defectos congénitos mayores, aborto o desenlaces adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios de reproducción en animales.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos presentaron un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% a 4% y 15% a 20% respectivamente.
La combinación de DARZALEX® y lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas debido a que la lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar defectos congénitos y muerte del nonato. Consultar la información de prescripción de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

Consideraciones Clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) son transferidos a través de la placenta. Basado en su mecanismo de acción, DARZALEX® puede causar depleción de células inmunes fetales CD38 positivo y reducción de densidad ósea. Posponer la administración de vacunas vivas a neonatos e infantes expuestos a DARZALEX® en el útero hasta completar una evaluación hematológica.

Datos

Datos en animales

Los ratones que fueron modificados genéticamente para eliminar toda expresión de CD38 (ratones knockout CD38) tenían una reducción de la densidad ósea al nacer, de la cual se recuperaron a los 5 meses de edad. Los datos de estudios que utilizan modelos de animales knockout CD38 también sugieren la implicancia de CD38 en la regulación de las respuestas inmunológicas humorales (ratones), tolerancia inmunitaria materno-fetal (ratones) y desarrollo embrionario temprano (ranas).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos de la presencia de daratumumab en la leche humana, los efectos sobre los lactantes, ni en la producción de leche. Se sabe que la inmunoglobulina G materna está presente en la leche humana. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos presentes en la leche materna no entran en la circulación de los neonatos e infantes en cantidades significativas. Debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes cuando se administra DARZALEX® con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, informar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con DARZALEX®. Consultar el prospecto de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para obtener más detalles.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

DARZALEX® puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Pruebas de embarazo

En el caso de combinar DARZALEX® con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, consultar los prospectos de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para conocer los requisitos de pruebas de embarazo antes de iniciar tratamiento en mujeres en edad fértil.

Anticoncepción

Informar a las mujeres en edad fértil que deben usar métodos de anticoncepción efectivos durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis. Además, consultar los prospectos de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para conocer las recomendaciones adicionales sobre anticoncepción.

Uso pediátrico

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

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX® con la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 74 años de edad y el 15% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos pacientes y aquellos más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver “Reacciones adversas,

Experiencia en ensayos clínicos”). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n=1213), las reacciones adversas graves que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes de 65 años y mayores fueron neumonía y sepsis. Dentro del grupo DKd en CANDOR, las reacciones adversas mortales ocurrieron en el 14% de los pacientes de 65 años y mayores, en comparación con el 6% de los pacientes menores de 65 años. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no fueron elegibles para trasplante autólogo de células madre (n=710), la reacción adversa grave que ocurrió con mayor frecuencia en pacientes de 75 años y mayores fue neumonía.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIÓN

DARZALEX® se presenta en envases conteniendo 1 vial de uso único.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea la Información para el paciente.

Reacciones relacionadas a la infusión
Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata ante cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones relacionadas a la infusión: nariz con picazón, moqueo o tapada; fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, irritación de la garganta, tos, dolor de cabeza, mareos o aturdimiento, taquicardia, malestar en el pecho, sibilancias, falta de aliento o dificultad al respirar, picazón y visión borrosa (ver “Advertencias y precauciones”).

Neutropenia
Aconsejar a los pacientes que se contacten con su médico si tienen fiebre (ver “Advertencias y precauciones”).

Trombocitopenia

Aconsejar a los pacientes que se contacten con su médico si observan signos de hematomas o sangrado (ver “Advertencias y precauciones”).

Interferencia con pruebas de laboratorio
Aconsejar a los pacientes que informen a su médico, incluyendo centros de transfusión y su personal, que están tomando DARZALEX® en el caso de una transfusión planificada (ver “Advertencias y precauciones”).

Informar a los pacientes que DARZALEX® puede alterar los resultados de algunos análisis utilizados para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y es posible que se necesiten análisis adicionales para evaluar la respuesta (ver “Advertencias y precauciones”).

Reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV)
Aconsejar a los pacientes que informen a su médico si alguna vez han tenido o podrían tener infección de Hepatitis B y que DARZALEX® podría causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente (Ver “Reacciones adversas”).

Toxicidad embriofetal
Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen a su médico sobre un embarazo conocido o sospechado (ver “Advertencias y precauciones” y “Uso en poblaciones específicas”).

Informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con DARZALEX® y durante 3 meses después de la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas”).

Informar a las pacientes que lenalidomida, pomalidomida o talidomida tienen el potencial de provocar daño fetal y tienen requerimientos específicos sobre anticoncepción, pruebas de embarazo, donación de sangre y esperma, y transmisión por el esperma (ver “Uso en poblaciones específicas”).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.367
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 30 de marzo de 2023

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DARZALEX®
DARATUMUMAB 100 mg/5 ml; 400 mg/20 ml
Concentrado para solución para infusión

Vía intravenosa Venta bajo receta archivada

DARZALEX® puede utilizarse con otros medicamentos llamados lenalidomida, talidomida o pomalidomida. También debe leer el prospecto que acompaña a la lenalidomida, talidomida o pomalidomida si utiliza DARZALEX® con estos medicamentos.

¿Qué es DARZALEX®?

DARZALEX® es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar adultos con mieloma múltiple:

- En combinación con los medicamentos lenalidomida y dexametasona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias células (trasplante autólogo de células madre) y en personas cuyo mieloma múltiple ha regresado o no respondió al tratamiento que han recibido previamente al menos un medicamento para el tratamiento del mieloma múltiple.
- En combinación con los medicamentos bortezomib, melfalán y prednisona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias células (trasplante autólogo de células madre).
- En combinación con los medicamentos bortezomib, talidomida, y dexametasona en personas recientemente diagnosticadas que son elegibles para recibir un tipo de trasplante de células madre que usa las propias células (trasplante autólogo de células madre).
- En combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona en personas que han recibido al menos un medicamento previo para tratar mieloma múltiple.
- En combinación con carfilzomib y dexametasona en personas cuyo mieloma múltiple ha regresado o no respondió al tratamiento, que recibieron una a tres líneas de tratamiento previas.

- En combinación con los medicamentos pomalidomida y dexametasona en personas que han recibido al menos dos medicamentos previos para tratar mieloma múltiple, incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.
- Solo en personas que han recibido al menos tres medicamentos previos, incluyendo un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, o que no respondieron a un inhibidor de proteasoma y a un agente inmunomodulador.

Se desconoce si DARZALEX® es seguro y efectivo en niños.

No reciba DARZALEX®:

- Si usted tiene un historial de reacciones alérgicas severas a daratumumab o a cualquiera de los ingredientes de DARZALEX®. Ver el final de este prospecto para una lista completa de los ingredientes de DARZALEX®.

Antes de tomar DARZALEX®, infórmele a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:

- Tiene antecedentes de problemas respiratorios
- Ha tenido herpes (herpes zóster)
- Alguna vez tuvo o podría tener actualmente una infección de hepatitis B, ya que DARZALEX® podría causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente. Su médico lo examinará en busca de signos de esta infección antes, durante y por un tiempo después del tratamiento con DARZALEX®. Informe a su médico de inmediato si empeora el cansancio o la coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos.Está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX® puede dañar a su bebé por nacer. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada durante el tratamiento con DARZALEX®.
    - Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 3 meses después de haber tomado la última dosis de DARZALEX®. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos que pueda utilizar durante ese periodo.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si DARZALEX® pasa a la leche materna. No se debe amamantar durante el tratamiento con DARZALEX®. Hable con su médico acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con DARZALEX®.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando, incluyendo medicamentos bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas

¿Cómo recibiré DARZALEX®?

- DARZALEX® puede administrarse solo o con otros medicamentos para tratar mieloma múltiple.
- Su médico le administrará DARZALEX® mediante una infusión intravenosa (IV).
- Su médico decidirá el tiempo entre las dosis así también sobre cuántos tratamientos recibirá.

- Su médico le administrará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX® y después de cada dosis de DARZALEX® para ayudar a reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión.
- Si pierde cualquier cita con su médico, llámelo lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX®?

DARZALEX® puede causar reacciones graves, incluyendo:

- **Reacciones relacionadas a la infusión**: Las reacciones relacionadas a la infusión son frecuentes con DARZALEX®. las reacciones alérgicas graves y las reacciones debido a la liberación de ciertas sustancias por su cuerpo (sistémicas) que pueden llevar a la muerte, pueden suceder con DARZALEX®. Su médico puede suspender temporalmente su infusión o completamente el tratamiento con DARZALEX® si usted sufre reacciones relacionadas a la infusión. Busque asistencia médica inmediatamente si tiene alguno de los síntomas que figuran a continuación:
    - Falta de aire o dificultad respiratoria
    - Mareos o desvanecimientos (hipotensión)
    - Tos
    - Sibilancia
    - Corazón que late más rapido de lo normal
    - Oxígeno en la sangre bajo (hipoxia)
    - Opresión o irritación en la garganta
    - Goteo o congestión nasal
    - Dolor de cabeza
    - Picazón
    - Presión arterial alta
    - Dolor en los ojos
    - Náuseas
    - Vómitos
    - Escalofríos
    - Fiebre
    - Malestar en el pecho
    - Visión borrosa

- **Cambios en análisis de sangre.** DARZALEX® puede afectar los resultados de análisis de sangre para encontrar su tipo de sangre. Estos cambios pueden durar por hasta 6 meses luego de la última dosis de DARZALEX®. Su médico realizará análisis de sangre para determinar su tipo de sangre antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX®. **Dígales a todos sus médicos que está bajo tratamiento con DARZALEX® antes de recibir transfusiones de sangre.**
- **Disminuciones en los recuentos de células sanguíneas.** DARZALEX® puede disminuir los recuentos de glóbulos blancos que ayudan a combatir infecciones y elementos de la sangre llamados plaquetas que ayudan a la coagulación. Las disminuciones en los recuentos de células sanguíneas son comunes con DARZALEX®, pero pueden ser graves. Su médico

controlará sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con DARZALEX®. Infórmele a su médico si presenta fiebre o signos de hematomas o sangrado.

Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX® incluyen:

- Síntomas gripales (infección respiratoria superior)
- Diarrea
- Constipación
- Disminución de glóbulos rojos
- Lesión nerviosa que provoca hormigueo, entumecimiento o dolor
-
-
- Cansancio
- Inflamación de las manos, tobillos o pies
- Náuseas
- Tos
- Fiebre
- Falta de aire
- Sensación de debilidad

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX®. Llame a su médico para asesorarse sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Información general sobre el uso seguro y efectivo de DARZALEX®

A veces se recetan medicamentos por otros fines diferentes de aquellos mencionados en el folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre DARZALEX® que se redacta para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de DARZALEX®?

Principio activo: Daratumumab
Excipientes: Ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyectable

Contenido del envase

DARZALEX® se presenta en envases conteniendo 1 vial de uso único.

Conservación de DARZALEX®

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.367
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

www.janssen.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 30 de marzo de 2023

©Janssen 2023