

## DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DARZALEX FASPRO de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para DARZALEX FASPRO.

**DARZALEX FASPRO™ (daratumumab and hyaluronidase-fihj) inyección, para uso subcutáneo**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2020

### INDICACIONES Y USO

DARZALEX FASPRO es una combinación de daratumumab, un anticuerpo citotóxico dirigido a CD38, e hyaluronidase, una endoglicosidasa, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple:

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona, en pacientes recientemente diagnosticados que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre;
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, en pacientes recientemente diagnosticados que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre, y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que han recibido al menos una terapia previa;
- en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa;
- como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas previas de terapia, incluido un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doblemente refractarios a un IP y a un agente inmunomodulador. (1)

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Para uso subcutáneo únicamente.

- Medique previamente con un corticosteroide, acetaminofén y un antagonista del receptor de histamina-1. (2.3)
- La dosis recomendada de DARZALEX FASPRO (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase) se administra por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 3 a 5 minutos, según el cronograma recomendado. (2.2)
- Administre medicamentos posteriormente, según lo recomendado. (2.3)

### CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

- **Inyección:** 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase por solución de 15 ml (120 mg y 2,000 unidades/ml) en un vial de dosis única (3)

### CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave al daratumumab o a cualquiera de los componentes de la formulación. (4)

## DARZALEX FASPRO™ (daratumumab and hyaluronidase-fihj) inyección

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración:** interrumpa de forma permanente la administración de DARZALEX FASPRO en caso de reacciones potencialmente mortales. (5.1)
- **Neutropenia:** monitoree periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Considere suspender la administración de DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de los neutrófilos. (5.2)
- **Trombocitopenia:** monitoree periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento. Considere suspender la administración de DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de las plaquetas. (5.3)
- **Toxicidad embriofetal:** puede causar daño fetal. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto y aconseje a las mujeres en edad fértil que usen anticonceptivos eficaces (5.4, 8.1, 8.3).
- **Interferencia con la compatibilidad cruzada y la detección de anticuerpos contra los glóbulos rojos:** determine el grupo sanguíneo y la presencia de anticuerpos en los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Informe a los bancos de sangre que un paciente ha recibido DARZALEX FASPRO. (5.5, 7.1)

### REACCIONES ADVERSAS

- La reacción adversa más frecuente ( $\geq 20\%$ ) con la monoterapia de DARZALEX FASPRO es: infección de las vías respiratorias superiores. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) con daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) son infección de las vías respiratorias superiores, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) con daratumumab, lenalidomida y dexametasona (D-Rd) son fatiga, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea. (6.1)
- Las anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio más frecuentes ( $\geq 40\%$ ) con DARZALEX FASPRO son disminución de los leucocitos, disminución de los linfocitos, disminución de los neutrófilos, disminución de las plaquetas y disminución de la hemoglobina. (6.1)

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA), llamando al 1-800-FDA-1088, o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Consulte la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE** y el prospecto para pacientes aprobado por la FDA en la Sección 17.

Revisado: 05/2020

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

- 1 INDICACIONES Y USO**
- 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
  - 2.1 Información importante de la dosificación
  - 2.2 Dosificación recomendada
  - 2.3 Medicamentos concomitantes recomendados
  - 2.4 Modificaciones de la dosificación debido a reacciones adversas
  - 2.5 Preparación y administración
- 3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - 5.1 Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración
  - 5.2 Neutropenia
  - 5.3 Trombocitopenia
  - 5.4 Toxicidad embriofetal
  - 5.5 Interferencia con las pruebas serológicas
  - 5.6 Interferencia con la determinación de la respuesta completa
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
  - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
  - 6.2 Inmunogenicidad
  - 6.3 Experiencia posterior a la comercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
  - 7.1 Efectos del daratumumab en los análisis de laboratorio

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres en edad fértil
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

## 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Mieloma múltiple recientemente diagnosticado
- 14.2 Mieloma múltiple recidivante/refractario

## 15 REFERENCIAS

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*No se indican las secciones ni subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA**

**1 INDICACIONES Y USO**

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

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona, en pacientes recientemente diagnosticados que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre;
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, en pacientes recientemente diagnosticados que no son aptos para un trasplante autólogo de células madre, y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que han recibido al menos una terapia previa;
- en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes que han recibido al menos una terapia previa;
- como monoterapia, en pacientes que han recibido al menos tres líneas previas de terapia, incluido un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doblemente refractarios a un IP y a un agente inmunomodulador.

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Información importante de la dosificación**

- **DARZALEX FASPRO es para uso subcutáneo únicamente.**
- Administre medicamentos antes y después de la administración de DARZALEX FASPRO para minimizar las reacciones relacionadas con la administración [consulte *Dosificación y administración (2.3)*].
- Determine el grupo sanguíneo y la presencia de anticuerpos en los pacientes antes de comenzar a administrar DARZALEX FASPRO.

**2.2 Dosificación recomendada**

La dosis recomendada de DARZALEX FASPRO es de 1,800 mg/30,000 unidades (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase) administrados por vía subcutánea durante aproximadamente 3 a 5 minutos. Las Tablas 1, 2 y 3 proporcionan el cronograma de dosificación recomendado cuando se administra DARZALEX FASPRO como monoterapia o como parte de una terapia combinada.

**Monoterapia y en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd)**

Use el cronograma de dosificación que se proporciona en la Tabla 1 cuando se administre DARZALEX FASPRO:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas); 0
- como monoterapia.

**Tabla 1: Cronograma de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) y como monoterapia**

Semanas	Cronograma
Semanas 1 a 8	semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 <sup>a</sup>	cada dos semanas (8 dosis en total)
Desde la semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9.

<sup>b</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Cuando se administre DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte *Estudios clínicos (14.2)* y la información de prescripción para ver las recomendaciones de dosificación de los otros fármacos.

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

Use el cronograma de dosificación que se proporciona en la Tabla 2 cuando se administre DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas).

**Tabla 2: Cronograma de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas)**

Semanas	Cronograma
Semanas 1 a 6	semanalmente (6 dosis en total)
Semanas 7 a 54 <sup>a</sup>	cada tres semanas (16 dosis en total)
Desde la semana 55 en adelante hasta la progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7.

<sup>b</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55.

Cuando se administre DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte *Estudios clínicos (14.1)* y la información de prescripción para ver las recomendaciones de dosificación de los otros fármacos.

**En combinación con bortezomib y dexametasona (D-Vd)**

Use el cronograma de dosificación que se proporciona en la Tabla 3 cuando se administre DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas).

**Tabla 3: Cronograma de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas)**

Semanas	Cronograma
Semanas 1 a 9	semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	cada tres semanas (5 dosis en total)
Desde la semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10.

<sup>b</sup> La primera dosis del cronograma de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Cuando se administre DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte la información de prescripción para ver las recomendaciones de dosificación de los otros fármacos.

**Dosis omitidas de DARZALEX FASPRO**

Si se omite una dosis de DARZALEX FASPRO, administre la dosis lo antes posible y ajuste el cronograma de dosificación para mantener el intervalo de dosificación.

**2.3 Medicamentos concomitantes recomendados**

**Medicamentos previos**

Administre los siguientes medicamentos previos 1 a 3 horas antes de cada dosis de DARZALEX FASPRO:

- Acetaminofén de 650 a 1,000 mg por vía oral
- Difenhidramina de 25 a 50 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa
- Corticosteroides (de acción prolongada o intermedia)

**Monoterapia**

Administre 100 mg de metilprednisolona (o equivalente) por vía oral o intravenosa. Considere reducir la dosis de metilprednisolona a 60 mg (o equivalente) después de la segunda dosis de DARZALEX FASPRO.

**En combinación**

Administre 20 mg de dexametasona (o equivalente) por vía oral o intravenosa antes de cada administración de DARZALEX FASPRO.

Cuando la dexametasona sea el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de dexametasona que forma parte del régimen de base servirá como medicamento previo en los días de administración de DARZALEX FASPRO [consulte *Estudios clínicos (14)*].

No administre corticosteroides específicos del régimen de base (p. ej., prednisona) en los días de administración de DARZALEX FASPRO cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como medicamento previo.

**Medicamentos posteriores**

Administre los siguientes medicamentos posteriores:

**Monoterapia**

Administre 20 mg de metilprednisolona (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) por vía oral durante 2 días a partir del día posterior a la administración de DARZALEX FASPRO.

**En combinación**

Considere administrar metilprednisolona por vía oral a una dosis inferior o igual a 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada) a partir del día posterior a la administración de DARZALEX FASPRO.

Si se administra un corticosteroide específico del régimen de base (p. ej., dexametasona, prednisona) el día posterior a la administración de DARZALEX FASPRO, es posible que no sea necesario administrar corticosteroides adicionales [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Si el paciente no presenta una reacción sistémica importante relacionada con la administración después de las 3 primeras dosis de DARZALEX FASPRO, considere interrumpir la administración de corticosteroides (excluido cualquier corticosteroide específico del régimen de base).

En el caso de los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considere recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las 4 primeras dosis de DARZALEX FASPRO, considere interrumpir estos medicamentos posteriores adicionales si el paciente no presenta una reacción sistémica importante relacionada con la administración.

**Profilaxis para la reactivación del herpes zóster**

Inicie la profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del herpes zóster en el plazo de 1 semana después de comenzar la administración de DARZALEX FASPRO y continúe durante 3 meses después del fin del tratamiento [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

**2.4 Modificaciones de la dosificación debido a reacciones adversas**

No se recomiendan reducciones de la dosis de DARZALEX FASPRO. Considere suspender la administración de DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de mielosupresión [consulte *Advertencias y precauciones (5.2, 5.3)*].

**2.5 Preparación y administración**

Un proveedor de atención médica debe administrar DARZALEX FASPRO.

Para evitar errores en los medicamentos, controle las etiquetas de los viales

para asegurarse de que el fármaco que se prepara y administra sea DARZALEX FASPRO para uso subcutáneo. **No administre DARZALEX FASPRO por vía intravenosa.**

DARZALEX FASPRO está listo para usar.

#### Preparación

- Retire el vial de DARZALEX FASPRO del lugar de almacenamiento refrigerado (2 °C a 8 °C [36 °F a 46 °F]) y deje que alcance la temperatura ambiente (15 °C a 30 °C [59 °F a 86 °F]). Almacene el vial sin perforar a temperatura ambiente y con luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantenga alejado de la luz solar directa. No lo agite.
- Extraiga 15 ml del vial en una jeringa.
- DARZALEX FASPRO es compatible con material de jeringa de polipropileno o de polietileno; equipos para infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (polyvinyl chloride, PVC); y agujas para inyección y de transferencia de acero inoxidable. Use el producto inmediatamente.
- Después de extraer la solución de DARZALEX FASPRO en la jeringa, reemplace la aguja de transferencia por una tapa de cierre para jeringas. Etiquete la jeringa adecuadamente e incluya la vía de administración según los estándares institucionales. Etiquete la jeringa con la etiqueta desprendible.
- Para evitar la obstrucción de la aguja, inserte la aguja para inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea en la jeringa inmediatamente antes de la inyección.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de color del producto antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No usar si hay partículas opacas, cambio de color u otras partículas extrañas.

#### Almacenamiento

- Si la jeringa que contiene DARZALEX FASPRO no se utiliza inmediatamente, almacene la solución de DARZALEX FASPRO durante un máximo de 4 horas a temperatura ambiente y con luz ambiental. Desechar después de 4 horas, si no se utiliza.

#### Administración

- **Inyecte 15 ml de DARZALEX FASPRO en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente 3 pulgadas (7.5 cm) a la derecha o a la izquierda del ombligo durante aproximadamente 3 a 5 minutos.** No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otras zonas del cuerpo.
- Rote los lugares de inyección para las inyecciones sucesivas.
- Nunca inyecte DARZALEX FASPRO en zonas en las que la piel esté roja, con moretones, sensible, dura o en zonas donde haya cicatrices.
- Detenga o disminuya la velocidad de administración si el paciente siente dolor. En el caso de que el dolor no se alivie al detener o disminuir la velocidad de administración, puede elegirse un segundo lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO, no administre otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo lugar que DARZALEX FASPRO.

### 3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Inyección: 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase por solución de 15 ml (120 mg y 2,000 unidades/ml) incolora a amarilla y transparente a opalescente en un vial de dosis única.

### 4 CONTRAINDICACIONES

DARZALEX FASPRO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a daratumumab, hyaluronidase o cualquiera de los componentes de la formulación [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Reacciones adversas (6.3)*].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración

Se pueden producir tanto reacciones sistémicas relacionadas con la administración, como reacciones graves o potencialmente mortales, y pueden presentarse reacciones locales en el lugar de la inyección con DARZALEX FASPRO.

#### Reacciones sistémicas

En una población de seguridad agrupada de 490 pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia o en combinación, el 11 % de los pacientes presentó una reacción sistémica relacionada con la administración (grado 2: 3.9 %, grado 3: 1.4 %). Se produjeron reacciones sistémicas relacionadas con la administración en el 10 % de los pacientes con la primera inyección, en el 0.2 % con la segunda inyección y, acumulativamente, en el 0.8 % con inyecciones posteriores. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 3.7 horas (intervalo: 9 minutos a 3.5 días). De las 84 reacciones sistémicas relacionadas con la administración que se produjeron en 52 pacientes, 73 (87 %) se produjeron el día de la administración de DARZALEX FASPRO. Se han producido reacciones sistémicas tardías relacionadas con la administración en menos del 1 % de los pacientes.

Las reacciones graves fueron hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia. Otros signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración pueden incluir síntomas respiratorios, como broncoespasmo, congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica y sibilancia, así como reacción anafiláctica, pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión.

Medique previamente a los pacientes con antagonistas del receptor de histamina-1, acetaminofén y corticosteroides [consulte *Dosificación y*

*administración (2.3)*]. Monitoree a los pacientes para detectar reacciones sistémicas relacionadas con la administración, en especial después de la primera y segunda inyección. En caso de una reacción anafiláctica o reacciones potencialmente mortales relacionadas con la administración (grado 4), interrumpa la administración de DARZALEX FASPRO de inmediato y de forma permanente. Considere administrar corticosteroides y otros medicamentos después de la administración de DARZALEX FASPRO, en función del régimen de dosificación y los antecedentes médicos, a fin de minimizar el riesgo de reacciones sistémicas tardías (definidas como las que se producen el día después de la administración) relacionadas con la administración [consulte *Dosificación y administración (2.3)*].

#### Reacciones locales

En esta población de seguridad agrupada, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 8 % de los pacientes, incluidas reacciones de grado 2 en el 0.6 %. La reacción en el lugar de la inyección más frecuente (>1 %) fue eritema en el lugar de la inyección. Estas reacciones locales se presentaron en una mediana de 7 minutos (intervalo: 0 minutos a 4.7 días) después de iniciar la administración de DARZALEX FASPRO. Monitoree las reacciones locales y considere un manejo sintomático.

### 5.2 Neutropenia

El daratumumab puede aumentar la neutropenia inducida por la terapia de base [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias de base. Monitoree a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Considere suspender la administración de DARZALEX FASPRO hasta la recuperación de los neutrófilos. En los pacientes con bajo peso corporal que recibieron DARZALEX FASPRO, se observaron tasas más altas de neutropenia de grado 3 a 4.

### 5.3 Trombocitopenia

El daratumumab puede aumentar la trombocitopenia inducida por la terapia de base [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

Monitoree periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias de base. Considere suspender la administración de DARZALEX FASPRO hasta la recuperación de las plaquetas.

### 5.4 Toxicidad embriofetal

Según el mecanismo de acción, DARZALEX FASPRO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. DARZALEX FASPRO puede causar una reducción de las células inmunitarias fetales y una disminución de la densidad ósea. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO y durante al menos 3 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

La combinación de DARZALEX FASPRO con lenalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que la lenalidomida puede causar defectos congénitos y la muerte del bebé en gestación. Consulte la información de prescripción de la lenalidomida sobre su uso durante el embarazo.

### 5.5 Interferencia con las pruebas serológicas

El daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos (GR) y da por resultado una prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta) positiva. La prueba de antiglobulina indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta 6 meses después de la última administración de daratumumab. El daratumumab unido a los GR oculta la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente [consulte *Referencias (15)*]. La determinación del grupo sanguíneo ABO y Rh de un paciente no se ve afectada [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Notifique a los centros de transfusión de sangre acerca de esta interferencia con las pruebas serológicas e informe a los bancos de sangre que un paciente ha recibido DARZALEX FASPRO. Determine el grupo sanguíneo y la presencia de anticuerpos en los pacientes antes de comenzar a usar DARZALEX FASPRO [consulte *Dosificación y administración (2.1)*].

### 5.6 Interferencia con la determinación de la respuesta completa

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar tanto en los análisis de electroforesis de proteínas séricas (serum protein electrophoresis, SPE) como de inmunofijación (immunofixation electrophoresis, IFE) utilizados para el control clínico de la proteína M endógena [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Esta interferencia puede influir en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con la proteína del mieloma IgG kappa tratados con DARZALEX FASPRO.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico se describen en otra parte del prospecto:

- Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Neuropatía [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Trombocitopenia [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones altamente variables, la frecuencia de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de un fármaco no puede compararse directamente con la frecuencia observada



en ensayos clínicos de otro fármaco y, a su vez, puede no reflejar la frecuencia observada en la práctica.

**Mieloma múltiple recientemente diagnosticado**

*En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona*

La seguridad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES [consulta Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 hasta la 54, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (N = 67), en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona. Entre estos pacientes, el 93 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 19 % estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 39 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas graves en >5 % de los pacientes fueron neumonía y pirexia. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.0 % de los pacientes.

Se produjo la interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa en el 4.5 % de los pacientes. La reacción adversa que provocó la interrupción permanente de DARZALEX FASPRO en más de 1 paciente fue la septicemia neutropénica.

Se produjeron interrupciones de la dosificación (definidas como retrasos de la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa en el 51 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en el >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia, neutropenia, anemia y neumonía.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron infección de las vías respiratorias superiores, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda.

En la Tabla 4, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES.

**Tabla 4: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES**

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (N = 67)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	39	0
Bronquitis	16	0
Neumonía <sup>b</sup>	15	7 <sup>#</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	37	0
Náuseas	36	0
Diarrea	33	3 <sup>#</sup>
Vómitos	21	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	13	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>d</sup>	36	3
Pirexia	34	0
Edema periférico <sup>e</sup>	13	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía sensorial periférica	34	1 <sup>#</sup>
Mareos	10	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos <sup>f</sup>	24	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	22	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	21	3 <sup>#</sup>
Dolor musculoesquelético en el pecho	12	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	15	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	13	0
Prurito	12	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	13	6 <sup>#</sup>
Hipotensión	10	3 <sup>#</sup>

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye nasofaringitis, infección por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, rinitis, amigdalitis, infección de las vías respiratorias superiores y faringitis viral.

<sup>b</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía bacteriana.

<sup>c</sup> El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>d</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>e</sup> El edema periférico incluye edema, edema periférico e hinchazón periférica.

<sup>f</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) incluyen las siguientes:

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos
- **Infecciones:** herpes zóster, infección de las vías urinarias, influenza, septicemia
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, espasmos musculares
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalcemia, hiperglucemia
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** disnea, edema pulmonar
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular

En la Tabla 5, se resumen las anomalías en los análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES.

**Tabla 5: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES**

Anomalías en los análisis de laboratorio	DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	96	52
Disminución de linfocitos	93	84
Disminución de plaquetas	93	42
Disminución de neutrófilos	88	49
Disminución de hemoglobina	48	19

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con D-VMP (N = 67).

**Mieloma múltiple recidivante/refractario**

*En combinación con lenalidomida y dexametasona*

La seguridad de DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES [consulta Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (N = 65), en combinación con lenalidomida y dexametasona. Entre estos pacientes, el 92 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 20 % estuvieron expuestos durante más de un año.

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

Se produjo la interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa en el 11 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de DARZALEX FASPRO en más de 1 paciente fueron la neumonía y la anemia.

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 63 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en >5 % de los pacientes incluyeron neutropenia, neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza, disnea y aumento de la creatinina en sangre.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron fatiga, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea.

En la Tabla 6, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES.

**Tabla 6: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES**

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (N = 65)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	52	5 <sup>#</sup>
Pirexia	23	2 <sup>#</sup>
Edema periférico	18	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	45	5 <sup>#</sup>

**Tabla 6: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES (continuación)**

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (N = 65)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Estreñimiento	26	2 <sup>#</sup>
Náuseas	12	0
Vómitos	11	0
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	43	3 <sup>#</sup>
Neumonía <sup>c</sup>	23	17
Bronquitis <sup>d</sup>	14	2 <sup>#</sup>
Infección de las vías urinarias	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Espasmos musculares	31	2 <sup>#</sup>
Dolor de espalda	14	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Disnea <sup>e</sup>	22	3
Tos <sup>f</sup>	14	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía sensorial periférica	17	2 <sup>#</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	17	5 <sup>#</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Hiperglucemia	12	9 <sup>#</sup>
Hipocalcemia	11	0

<sup>a</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>b</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye nasofaringitis, faringitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores e infección bacteriana de las vías respiratorias superiores.

<sup>c</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar y neumonía.

<sup>d</sup> La bronquitis incluye bronquitis y bronquitis viral.

<sup>e</sup> La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico en <10 % en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) incluyen las siguientes:

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético en el pecho
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal
- **Infecciones:** influenza, septicemia, herpes zóster
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección
- **Trastornos vasculares:** hipotensión, hipertensión

En la Tabla 7, se resumen las anomalías en los análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES.

**Tabla 7: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES**

Anomalías en los análisis de laboratorio	DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	94	34
Disminución de linfocitos	82	58
Disminución de plaquetas	86	9
Disminución de neutrófilos	89	52
Disminución de hemoglobina	45	8

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con D-Rd (N = 65).

**Monoterapia**

La seguridad de DARZALEX FASPRO como monoterapia se evaluó en COLUMBA [consulte Ensayos clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO administrado por vía subcutánea o 16 mg/kg de daratumumab administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una

vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, el 37 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 1 % estuvieron expuestos durante más de un año.

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

Se produjo la interrupción permanente debido a una reacción adversa en el 10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de DARZALEX FASPRO en más de 2 pacientes fueron trombocitopenia e hipercalcemia.

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 26 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en el >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia.

La reacción adversa más frecuente (≥20 %) fue infección de las vías respiratorias superiores.

En la Tabla 8, se resumen las reacciones adversas en COLUMBA.

**Tabla 8: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO o daratumumab intravenoso en COLUMBA**

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO (N = 260)		Daratumumab intravenoso (N = 258)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	24	1 <sup>#</sup>	22	1 <sup>#</sup>
Neumonía <sup>b</sup>	8	5	10	6 <sup>@</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	15	1 <sup>#</sup>	11	0.4 <sup>#</sup>
Náuseas	8	0.4 <sup>#</sup>	11	0.4 <sup>#</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	15	1 <sup>#</sup>	16	2 <sup>#</sup>
Reacciones a la infusión <sup>d</sup>	13	2 <sup>#</sup>	34	5 <sup>#</sup>
Pirexia	13	0	13	1 <sup>#</sup>
Escalofríos	6	0.4 <sup>#</sup>	12	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor de espalda	10	2 <sup>#</sup>	12	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>e</sup>	9	1 <sup>#</sup>	14	0
Disnea <sup>f</sup>	6	1 <sup>#</sup>	11	1 <sup>#</sup>

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, infección por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis e infección de las vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y neumonía.

<sup>c</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>d</sup> Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión.

<sup>e</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>f</sup> La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de grado 3.

<sup>@</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de grado 5.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico en <10 % en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO incluyen las siguientes:

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** reacción en el lugar de la inyección, edema periférico
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético en el pecho, espasmos musculares
- **Trastornos gastrointestinales:** estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio
- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia
- **Infecciones:** bronquitis, influenza, infección de las vías urinarias, herpes zóster, septicemia, reactivación de la hepatitis B
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, erupción
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** edema pulmonar

En la Tabla 9, se resumen las anomalías en los análisis de laboratorio en COLUMBA.

**Tabla 9: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO o daratumumab intravenoso en COLUMBA**

Anomalías en los análisis de laboratorio	DARZALEX FASPRO <sup>a</sup>		Daratumumab intravenoso <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	65	19	57	14
Disminución de linfocitos	59	36	56	36
Disminución de neutrófilos	55	19	43	11
Disminución de plaquetas	43	16	45	14
Disminución de hemoglobina	42	14	39	16

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX FASPRO (N = 260) y daratumumab intravenoso (N = 258).

**6.2 Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de valores positivos de anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse afectada por varios factores, que incluyen la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, podría ser engañoso comparar la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios, o a otros productos de daratumumab u otros productos de hyaluronidase.

Se analizaron anticuerpos contra el daratumumab emergentes del tratamiento en 451 pacientes tratados con DARZALEX FASPRO como monoterapia o como parte de una terapia combinada. Un paciente (0.2 %) que recibió DARZALEX FASPRO como monoterapia tuvo un resultado positivo de anticuerpos contra el daratumumab y anticuerpos neutralizantes transitorios. Sin embargo, la incidencia del desarrollo de anticuerpos podría no haberse determinado de forma confiable ya que los análisis que se utilizaron tienen limitaciones en la detección de anticuerpos contra el daratumumab en presencia de altas concentraciones de daratumumab.

Se desarrollaron anticuerpos anti-rHuPH20 emergentes del tratamiento en el 8 % (19/255) de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia y en el 8 % (16/192) de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada. Los anticuerpos anti-rHuPH20 no parecieron afectar a las exposiciones al daratumumab. Ninguno de los pacientes que tuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-rHuPH20 tuvo un resultado positivo de anticuerpos neutralizantes.

**6.3 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con el uso de daratumumab intravenoso. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de forma confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

*Sistema inmunitario:* reacción anafiláctica

*Gastrointestinal:* pancreatitis

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**7.1 Efectos del daratumumab en los análisis de laboratorio**

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

El daratumumab se une a CD38 en los GR e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluida la detección de anticuerpos y la compatibilidad cruzada. Los métodos de mitigación de las interferencias con daratumumab incluyen el tratamiento de GR reactivos con ditiotreitól (DTT) para alterar la unión al daratumumab [consulte Referencias (15)] o la genotipificación. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, suministre unidades negativas para K después de descartar o identificar aloanticuerpos mediante GR tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, administre GR con ABO/RhD compatible, sin compatibilidad cruzada, según las prácticas del banco de sangre local.

Interferencia con las pruebas de electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación

Se puede detectar daratumumab en los análisis de electroforesis de proteínas séricas (SPE) y de inmunofijación (IFE) utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M) de la enfermedad. Puede haber resultados falsos positivos de los análisis de SPE y de IFE en los pacientes con proteína del mieloma IgG kappa que afecte la evaluación inicial de las respuestas completas según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (International Myeloma Working Group, IMWG). En los pacientes tratados con DARZALEX FASPRO con muy buena respuesta parcial persistente, en los que se sospecha una interferencia de daratumumab, se debe considerar

el uso de un análisis IFE específico de daratumumab aprobado por la FDA para distinguir el daratumumab de cualquier proteína M endógena restante en el suero del paciente, a fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**8.1 Embarazo**

Resumen de riesgo

DARZALEX FASPRO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La evaluación de riesgos asociados con los productos de daratumumab se basa en el mecanismo de acción y en los datos de modelos animales con el gen del antígeno CD38 objetivo inactivado (*consulte Datos*). No hay datos disponibles sobre el uso de DARZALEX FASPRO en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios de reproducción animal.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida del embarazo u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo de embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

La combinación de DARZALEX FASPRO y lenalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, ya que la lenalidomida puede causar defectos congénitos y la muerte del bebé en gestación. La lenalidomida está disponible solo mediante un programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS). Consulte la información de prescripción de la lenalidomida sobre su uso durante el embarazo.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas para el feto/neonato

Los anticuerpos monoclonales inmunoglobulina G1 (IgG1) se transfieren a través de la placenta. En función de su mecanismo de acción, DARZALEX FASPRO puede causar una reducción de las células inmunitarias fetales con expresión positiva de CD38 y una disminución de la densidad ósea. Postergue la administración de vacunas con virus vivos a neonatos y bebés expuestos al daratumumab *en el útero* hasta que se complete una evaluación hematológica.

Datos

Datos en animales

DARZALEX FASPRO para inyección subcutánea contiene daratumumab e hyaluronidase. Los ratones modificados genéticamente para eliminar toda la expresión de CD38 (ratones con el gen CD38 inactivado) presentaron una reducción de la densidad ósea al nacer que se recuperó a los 5 meses de edad. Los datos de estudios que utilizan modelos animales con el gen CD38 inactivado también sugieren la implicación del CD38 en la regulación de las respuestas inmunitarias humorales (ratones), la tolerancia inmunitaria maternofetal (ratones) y el desarrollo embrionario temprano (ranas).

No se detectó exposición sistémica a hyaluronidase en monos a los que se les administraron 22,000 U/kg por vía subcutánea (una dosis 12 veces superior a la dosis humana), y no hubo efectos en el desarrollo embriofetal en hembras de ratón preñadas a las que se les administraron 330,000 U/kg de hyaluronidase por vía subcutánea diariamente durante la organogénesis, que es una dosis 45 veces superior a la dosis humana.

No hubo efectos en el desarrollo prenatal ni posnatal durante la madurez sexual en las crías de ratones tratados diariamente desde la implantación durante la lactancia con 990,000 U/kg de hyaluronidase por vía subcutánea, que es una dosis 134 veces superior a las dosis humanas.

**8.2 Lactancia**

Resumen de riesgo

No hay ningún dato sobre la presencia de daratumumab e hyaluronidase en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos 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 de la leche materna no ingresan en la circulación de neonatos ni lactantes en cantidades considerables. Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante cuando se administra DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Consulte la información de prescripción de lenalidomida para obtener más información.

Datos

Datos en animales

No se detectó exposición sistémica a hyaluronidase en monos a los que se les administraron 22,000 U/kg por vía subcutánea (una dosis 12 veces superior a la dosis humana), y no hubo efectos en el desarrollo posnatal durante la madurez sexual en las crías de ratón tratadas diariamente durante la lactancia con 990,000 U/kg de hyaluronidase por vía subcutánea, que es una dosis 134 veces superior a las dosis humanas.

**8.3 Mujeres y hombres en edad fértil**

DARZALEX FASPRO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba de embarazo

Con la combinación de DARZALEX FASPRO con lenalidomida, consulte el prospecto de lenalidomida para conocer los requisitos de las pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

Anticonceptivos

Aconseje a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces



durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Además, consulte el prospecto de lenalidomida para ver recomendaciones adicionales sobre anticonceptivos.

#### 8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de DARZALEX FASPRO en pacientes pediátricos.

#### 8.5 Uso geriátrico

De los 291 pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia para el mieloma múltiple recidivante y refractario, el 37 % tenía entre 65 y <75 años de edad y el 19 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia en función de la edad. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 5$  %) en pacientes  $\geq 65$  años de edad incluyeron infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias, mareos, tos, disnea, diarrea, náuseas, fatiga y edema periférico. Las reacciones adversas graves que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 2$  %) en pacientes  $\geq 65$  años de edad incluyeron neumonía.

Los estudios clínicos de DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

### 11 DESCRIPCIÓN

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) que se une al antígeno CD38. El daratumumab se produce en células de ovario de hámster chino (Chinese hamster ovary, CHO) a través de tecnología de ADN recombinante. El peso molecular del daratumumab es de aproximadamente 148 kDa.

La hyaluronidase (humana recombinante) es una endoglicosidasa que se utiliza para aumentar la dispersión y absorción de los fármacos coadministrados cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína de cadena única glucosilada producida por células de ovario de hámster chino que contienen un plásmido de ADN codificado para un fragmento soluble de hyaluronidase humana (PH20). La hyaluronidase (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

DARZALEX FASPRO (daratumumab and hyaluronidase-fih) inyección es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente, suministrada en un vial de dosis única para administración subcutánea.

Cada vial de dosis única de 15 ml de DARZALEX FASPRO contiene 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase, L-histidina (4.9 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (18.4 mg), L-metionina (13.5 mg), polisorbato 20 (6 mg), sorbitol (735.1 mg) y agua para inyección, Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP).

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de acción

CD38 es una glucoproteína transmembrana (48 kDa) que se expresa en la superficie de las células hematopoyéticas, incluido el mieloma múltiple y otros tipos de células y tejidos, y tiene múltiples funciones, como la adhesión, señalización y modulación, mediadas por receptores, de la actividad de la ciclase y la hidrolasa. El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano (monoclonal antibody, mAb) IgG1κ que se une a CD38 e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan CD38, al inducir la apoptosis directamente a través del entrecruzamiento mediado por Fc, así como la lisis de células tumorales inmunomediada a través de la citotoxicidad dependiente del complemento (complement dependent cytotoxicity, CDC), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (antibody dependent cellular phagocytosis, ADPC). El daratumumab disminuye un subconjunto de células supresoras derivadas de mieloides (CD38+MDSC), linfocitos T reguladores (CD38+T<sub>regs</sub>) y linfocitos B (CD38+B<sub>regs</sub>).

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Se despolimeriza por la enzima hyaluronidase, que se produce de forma natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una semivida de aproximadamente 0.5 días. La hyaluronidase aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo mediante la despolimerización del hialuronano. En las dosis administradas, la hyaluronidase en DARZALEX FASPRO actúa a nivel local. Los efectos de la hyaluronidase son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en un plazo de 24 a 48 horas.

#### 12.2 Farmacodinámica

Las células citolíticas naturales (natural killer, NK) expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Se observaron disminuciones en recuentos absolutos y porcentajes de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56<sup>dim</sup>) en la sangre entera periférica y la médula ósea con el tratamiento de DARZALEX FASPRO.

#### Electrofisiología cardíaca

DARZALEX FASPRO, como proteína grande, tiene una baja probabilidad de interacciones directas entre los canales iónicos. No hay evidencias de datos preclínicos o clínicos que sugieran que DARZALEX FASPRO tiene el potencial de retrasar la repolarización ventricular.

#### Relación entre la exposición y la respuesta

No se han caracterizado completamente la relación entre la exposición y la respuesta y el curso temporal de la farmacodinámica de DARZALEX FASPRO.

#### 12.3 Farmacocinética

Después de la administración de la dosis recomendada de 1,800 mg/

30,000 unidades de DARZALEX FASPRO (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hyaluronidase) por vía subcutánea una vez por semana durante 8 semanas, la media  $\pm$  desviación estándar (standard deviation, SD) de las concentraciones mínimas (C<sub>min</sub> después de la 8.ª dosis) máximas fueron 593  $\pm$  306  $\mu$ g/ml en comparación con 522  $\pm$  226  $\mu$ g/ml para 16 mg/kg de daratumumab administrados por vía intravenosa, con un cociente de medias geométricas del 108 % (IC del 90 %: 96, 122). La mediana estimada del área bajo las curvas de concentración-tiempo (AUC<sub>0-7 días</sub>) de daratumumab y la concentración máxima (C<sub>max</sub>) de daratumumab después de la 8.ª dosis fueron similares entre DARZALEX FASPRO y daratumumab intravenoso (4,017  $\mu$ g/ml\*día frente a 4,019  $\mu$ g/ml\*día para el AUC<sub>0-7 días</sub> y 592  $\mu$ g/ml frente a 688  $\mu$ g/ml para la C<sub>max</sub>).

Después de la dosis recomendada de 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO, la C<sub>max</sub> aumentó 4.8 veces y el AUC<sub>0-7 días</sub> aumentó 5.4 veces desde la 1.ª dosis hasta la 8.ª dosis.

#### Absorción

En la dosis recomendada de 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO, la biodisponibilidad absoluta es del 69 %, con concentraciones máximas que se producen aproximadamente a los 3 días (T<sub>max</sub>).

#### Distribución

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

#### Eliminación

El daratumumab se depura a través de depuraciones paralelas lineales y no lineales mediadas por el objetivo saturable. La media estimada (CV%) de la depuración lineal de daratumumab es de 119 ml/día. La media estimada (CV%) de la semivida terminal asociada con la depuración lineal es de 20 días (22 %).

#### Poblaciones específicas

Las siguientes poblaciones características no tienen ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico en la farmacocinética de daratumumab en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia o como terapia combinada: sexo, edad (33 a 92 años), raza, deterioro renal (depuración de creatinina [CLCr] de 15 a 89 ml/min según lo determinado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) y deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a 1.5 veces el límite superior de lo normal [upper limit of normal, ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] >ULN). Se desconoce el efecto del deterioro hepático moderado y grave en la farmacocinética de daratumumab.

#### Peso corporal

Después de la administración de 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO como monoterapia, la media de C<sub>min</sub> máxima después de la 8.ª dosis fue un 12 % inferior en el grupo de peso corporal (PC) más alto (>85 kg) mientras que la media máxima de C<sub>min</sub> fue un 81 % superior en el grupo de PC inferior ( $\leq 50$  kg) en comparación con los grupos de PC correspondientes en el grupo de daratumumab intravenoso.

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

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

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

##### En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

La eficacia de DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto, multicohorte. Era necesario que los pacientes elegibles tuvieran un diagnóstico reciente de mieloma múltiple y que no fueran aptos para un trasplante. Los pacientes recibieron 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 hasta la 54, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; 1.3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib por vía subcutánea dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 para el primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de una vez por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (ciclos 2 a 9; 4 dosis por ciclo); y 9 mg/m<sup>2</sup> de melfalán y 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisona por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1 a 9). El principal criterio de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta global (overall response rate, ORR).

En total, 67 pacientes recibieron DARZALEX FASPRO con VMP. La mediana de la edad fue de 75 años (intervalo: 66 a 86); el 46 % eran hombres; el 69 % eran blancos, el 8 % eran asiáticos y el 2 % eran negros o afroamericanos; y el 33 % tenían enfermedad en estadio I del Sistema de Estadificación Internacional (International Staging System, ISS), el 45 % tenían enfermedad en estadio II del ISS y el 22 % tenían enfermedad en estadio III del ISS.

En la Tabla 10, se resumen los resultados de eficacia.

**Tabla 10: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron D-VMP**

	<b>D-VMP (N = 67)</b>
Tasa de respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	59 (88 %)
IC del 95 % (%)	(78 %, 95 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	5 (8 %)
Respuesta completa (CR)	7 (10 %)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	31 (46 %)
Respuesta parcial (PR)	16 (24 %)

IC = intervalo de confianza  
<sup>a</sup> En función de los pacientes tratados

**14.2 Mieloma múltiple recidivante/refractario**

**En combinación con lenalidomida y dexametasona**

La eficacia de DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto, multicohorte. Los pacientes recibieron 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable con 25 mg de lenalidomida una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días; y 40 mg de dexametasona por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana) para pacientes >75 años o con índice de masa corporal [IMC] <18.5). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la ORR.

En total, 65 pacientes recibieron DARZALEX FASPRO con Rd. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 33 a 82); el 69 % eran hombres; el 69 % eran blancos y el 3 % eran negros o afroamericanos; y el 42 % tenían enfermedad en estadio I del ISS, el 30 % tenían enfermedad en estadio II del ISS y el 28 % tenían enfermedad en estadio III del ISS. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea de terapia previa. En total, el 52 % de los pacientes tenía un trasplante autólogo de células madre (autologous stem cell transplant, ASCT) previo; el 95 % de los pacientes recibió un IP previo; el 59 % recibió un agente inmunomodulador previo, incluido el 22 % que recibió lenalidomida previa; y el 54 % de los pacientes recibió tanto un IP previo como un inmunomodulador. En la Tabla 11, se resumen los resultados de eficacia.

**Tabla 11: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron D-Rd**

	<b>D-Rd (N = 65)</b>
Tasa de respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	59 (91 %)
IC del 95 % (%)	(81 %, 97 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	4 (6 %)
Respuesta completa (CR)	8 (12 %)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	30 (46 %)
Respuesta parcial (PR)	17 (26 %)

IC = intervalo de confianza  
<sup>a</sup> En función de los pacientes tratados

**Monoterapia**

La eficacia de DARZALEX FASPRO como monoterapia se evaluó en COLUMBA (NCT03277105), un estudio abierto, aleatorizado y de no inferioridad. Los pacientes elegibles debían tener mieloma múltiple recidivante o refractario, y haber recibido al menos 3 líneas previas de terapia, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, o ser doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir DARZALEX FASPRO (1,800 mg/30,000 unidades) administrado por vía subcutánea o 16 mg/kg de daratumumab administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta una toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la ORR según los criterios de respuesta del IMWG y la C<sub>min</sub> máxima antes de la dosis el día 1 del ciclo 3 [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. La aleatorización se estratificó por peso corporal, tipo de mieloma y cantidad de líneas previas de terapia.

Se aleatorizó a un total de 522 pacientes: 263 al grupo de DARZALEX FASPRO y 259 al grupo de daratumumab intravenoso. La mediana de la edad fue de 67 años (intervalo: 33 a 92); el 55 % eran hombres; y el 78 % eran blancos, el 14 % eran asiáticos y el 3 % eran negros o afroamericanos. La mediana del peso fue de 73 kg (intervalo: 29 a 138). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas previas de terapia. En total, el 51 % de los pacientes tenía un ASCT previo; el 100 % de los pacientes recibió tanto un IP como un agente inmunomodulador. El 49 % de los pacientes eran refractarios tanto a un IP como a un agente inmunomodulador. El 82 % de los pacientes eran refractarios a su última línea de terapia sistémica previa.

Los resultados muestran que la administración de 1,800 mg/30,000 unidades de DARZALEX FASPRO por vía subcutánea no es inferior a la administración de 16 mg/kg de daratumumab por vía intravenosa en términos de ORR y concentración mínima máxima [consulte *Farmacología clínica* (12.3)]. La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 5.6 meses en el grupo de

DARZALEX FASPRO y de 6.1 meses en el grupo de daratumumab intravenoso. En la Tabla 12, se proporcionan los resultados de la ORR.

**Tabla 12: Resultados de eficacia de COLUMBA**

	<b>DARZALEX FASPRO (N = 263)</b>	<b>Daratumumab intravenoso (N = 259)</b>
Respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41 %)	96 (37 %)
IC del 95 % (%)	(35 %, 47 %)	(31 %, 43 %)
Cociente de tasas de respuesta (IC del 95 %) <sup>b</sup>		1.11 (0.89, 1.37)
CR o mejor, n (%)	5 (1.9 %)	7 (2.7 %)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	45 (17 %)	37 (14 %)
Respuesta parcial (PR)	58 (22 %)	52 (20 %)

<sup>a</sup> En función de la población con intención de tratar.

**15 REFERENCIAS**

1. Chapuy, CI, RT Nicholson, MD Aguad, et al., 2015, Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing, *Transfusion*, 55:1545-1554 (accesible en <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>).

**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

DARZALEX FASPRO (daratumumab and hyaluronidase-fihj) inyección es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo suministrada como viales de dosis única envasados individualmente que proporcionan 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa cada 15 ml (NDC 57894-503-01).

Almacene los viales de DARZALEX FASPRO en un refrigerador de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) en su envase original para protegerlo de la luz.

No congele ni agite.

**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

**Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración**

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata ante cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración: picazón, secreción nasal o nariz tapada; escalofríos, náuseas, irritación de garganta, tos, dolor de cabeza, falta de aire o dificultad para respirar [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

**Neutropenia**

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan fiebre [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

**Trombocitopenia**

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan moretones o sangrado [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

**Toxicidad embriofetal**

Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospechado [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4), *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Aconseje a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO y durante al menos 3 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Informe a las pacientes que la lenalidomida pueda causar daño fetal y que tiene requisitos específicos en cuanto al uso de anticonceptivos, pruebas de embarazo, donación de sangre y esperma, y transmisión en el esperma. La lenalidomida solo está disponible mediante un programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS) [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

**Interferencia con los análisis de laboratorio**

Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica, incluido el personal de los centros de transfusión de sangre, que están tomando DARZALEX FASPRO en caso de una transfusión planificada [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Informe a los pacientes que DARZALEX FASPRO pueda afectar los resultados de algunas pruebas que se usan para determinar la respuesta completa en algunos pacientes, y que puede ser necesario realizar pruebas adicionales para evaluar la respuesta [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6)].

**Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)**

Aconseje a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica si alguna vez han tenido o podrían tener una infección por hepatitis B, y que DARZALEX FASPRO podría hacer que el virus de la hepatitis B se vuelva a activa [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

**Producto de Suiza**

Fabricado por:  
 Janssen Biotech, Inc.  
 Horsham, PA 19044  
 Número de licencia de EE. UU. 1864

© 2020 Janssen Pharmaceutical Companies



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**DARZALEX FASPRO™**  
**(daratumumab and hyaluronidase-fihj)**  
**inyección, para uso subcutáneo**

DARZALEX FASPRO se puede utilizar con otros medicamentos llamados lenalidomida y dexametasona. También debe leer **la Guía del medicamento que viene con la lenalidomida si usa DARZALEX FASPRO con lenalidomida**. Puede pedir información sobre la dexametasona a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

**¿Qué es DARZALEX FASPRO?**

DARZALEX FASPRO es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar a pacientes adultos con 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 utiliza sus propias células madre (trasplante autólogo de células madre);
- 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 utiliza sus propias células madre (trasplante autólogo de células madre) y en personas cuyo mieloma múltiple ha regresado o no ha respondido al tratamiento, que han recibido al menos un medicamento previo para tratar el mieloma múltiple;
- en combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona, en personas que han recibido al menos un medicamento previo para tratar el mieloma múltiple;
- solo, en personas que han recibido al menos tres medicamentos previos, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, o que no han respondido a un inhibidor del proteasoma ni a un agente inmunomodulador.

Se desconoce si DARZALEX FASPRO es seguro y eficaz en niños.

**No debe recibir DARZALEX FASPRO** si tiene antecedentes de una reacción alérgica grave al daratumumab o a alguno de los ingredientes de DARZALEX FASPRO. Consulte el final de este folleto para ver una lista completa de los ingredientes de DARZALEX FASPRO.

**Antes de recibir DARZALEX FASPRO, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso si usted:**

- Tiene antecedentes de problemas respiratorios.
- Ha tenido culebrilla (herpes zóster).
- Ha tenido alguna vez o podría tener una infección por hepatitis B, dado que DARZALEX FASPRO podría hacer que el virus de la hepatitis B se vuelva a activar. Su proveedor de atención médica controlará si presenta signos de esta infección antes, durante y por un tiempo después del tratamiento con DARZALEX FASPRO. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene cansancio que empeora o coloración amarillenta en la piel o en la parte blanca de los ojos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX FASPRO puede dañar a su bebé en gestación. Informe a su proveedor de atención médica si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO.
  - Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la dosis final de DARZALEX FASPRO. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que puede utilizar durante este tiempo.
  - Antes de empezar a usar DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomida y dexametasona, las mujeres y los hombres deben aceptar las instrucciones del programa de REMS de lenalidomida.
    - El programa de REMS de lenalidomida tiene más información sobre métodos anticonceptivos eficaces, pruebas de embarazo y donación de sangre para mujeres que pueden quedar embarazadas.
    - En el caso de los hombres que tienen parejas femeninas que puedan quedar embarazadas, el REMS de lenalidomida tiene información sobre la donación de esperma y cómo la lenalidomida puede pasar al semen humano.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si DARZALEX FASPRO pasa a la leche materna.

**Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma**, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas.

**¿Cómo recibiré DARZALEX FASPRO?**

- DARZALEX FASPRO se puede administrar solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.
- Su proveedor de atención médica le administrará DARZALEX FASPRO en forma de inyección debajo la piel, en la zona del estómago (abdomen).
- DARZALEX FASPRO se inyecta durante 3 a 5 minutos.
- Su proveedor de atención médica decidirá el tiempo entre las dosis y cuántos tratamientos recibirá.
- Su proveedor de atención médica le dará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX FASPRO y después de cada dosis de DARZALEX FASPRO para ayudar a reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves y de otras reacciones causadas por la liberación de determinadas sustancias por parte de su cuerpo (sistémicas).

Si falta a alguna cita, llame a su proveedor de atención médica tan pronto como sea posible para programar una nueva cita.

**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX FASPRO?**

**DARZALEX FASPRO puede causar reacciones graves, que incluyen las siguientes:**

- **Reacciones alérgicas graves y otras reacciones graves relacionadas con la inyección.** Con DARZALEX FASPRO, pueden producirse reacciones alérgicas graves y reacciones causadas por la liberación de determinadas sustancias por parte del cuerpo (sistémicas) que pueden provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica o solicite ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas durante o después de una inyección de DARZALEX FASPRO.
  - falta de aire o dificultad para respirar
  - mareos o vahídos (hipotensión)
  - tos
  - sibilancia
  - latidos cardíacos más rápidos de lo habitual
  - niveles bajos de oxígeno en sangre (hipoxia)
  - opresión en la garganta
  - secreción o congestión nasal
  - dolor de cabeza
  - picazón
  - presión arterial alta
  - náuseas
  - vómitos
  - escalofríos
  - fiebre
  - dolor en el pecho
- **Reacciones en el lugar de la inyección.** Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de la inyección o cerca de este (locales), incluidas reacciones en el lugar de la inyección, con DARZALEX FASPRO. Los síntomas pueden incluir picazón, hinchazón, moretones o enrojecimiento de la piel. Estas reacciones a veces se producen más de 24 horas después de una inyección de DARZALEX FASPRO.
- **Disminuciones en los recuentos de células sanguíneas.** DARZALEX FASPRO puede disminuir los recuentos de glóbulos blancos, que ayudan a combatir las infecciones, y las células sanguíneas llamadas plaquetas, que ayudan a coagular la sangre. Su proveedor de atención médica controlará sus recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Informe a su proveedor de atención médica si presenta fiebre o tiene signos de moretones o sangrado.
- **Cambios en los análisis de sangre.** DARZALEX FASPRO puede afectar los resultados de los análisis de sangre para buscar la compatibilidad de su grupo sanguíneo. Estos cambios pueden durar hasta 6 meses después de la dosis final de DARZALEX FASPRO. Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre para buscar la compatibilidad de su grupo sanguíneo antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX FASPRO. **Informe a todos sus proveedores de atención médica que está recibiendo tratamiento con DARZALEX FASPRO antes de recibir transfusiones de sangre.**

**Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX FASPRO cuando se usa solo incluyen síntomas similares a los del resfrío (infección de las vías respiratorias superiores).**

**Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX FASPRO usado en la terapia combinada incluyen los siguientes:**

- cansancio
- náuseas
- diarrea
- falta de aire
- problemas para dormir
- fiebre
- tos
- espasmos musculares
- dolor de espalda
- vómitos
- síntomas similares a los del resfrío (infección de las vías respiratorias superiores)
- daño nervioso que causa hormigueo, entumecimiento o dolor
- estreñimiento
- infección pulmonar (neumonía)

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX FASPRO.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088.

**Información general acerca del uso seguro y eficaz de DARZALEX FASPRO.**

A veces, se recetan medicamentos para otros fines que no son los detallados en un folleto de Información para el paciente. Puede dirigirse a su farmacéutico o proveedor de atención médica para solicitar información sobre DARZALEX FASPRO que esté escrita para profesionales de la salud.

**¿Cuáles son los ingredientes de DARZALEX FASPRO?**

**Principio activo:** daratumumab e hyaluronidase-fihj

**Ingredientes inactivos:** L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitol, agua para inyección.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044 Número de licencia de EE. UU. 1864

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite [www.DARZALEXFASPRO.com](http://www.DARZALEXFASPRO.com).

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Publicado: 05/2020

cp-145252v2