

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar DARZALEX® de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción de DARZALEX.

**DARZALEX (daratumumab) inyección para uso intravenoso**  
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2015

### -----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Indicaciones y uso (1)	05/2018
Posología y forma de administración (2.1, 2.2)	05/2018
Contraindicaciones (4)	06/2018
Advertencias y precauciones (5.1)	06/2018

### -----INDICACIONES Y USO-----

DARZALEX es un anticuerpo citolítico dirigido a CD38 que se indica de la siguiente manera:

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre;
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento anterior;
- en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos tratamientos anteriores con lenalidomida y un inhibidor de proteasomas;
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres tratamientos anteriores con un inhibidor de proteasomas (IP) y un agente inmunomodulador o para aquellos pacientes que tienen doble resistencia a un IP y a un agente inmunomodulador. (1)

### -----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

Premedicar con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos. (2.2)

Diluir y administrar en forma de infusión intravenosa. (2.4, 2.5)

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal real. Consulte la información completa de prescripción de los medicamentos usados en combinación y el régimen de administración (2.1)

Administrar medicamentos posinfusión. (2.2)

**DARZALEX® (daratumumab) inyección**

### ----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES -----

Inyección:

- Solución de 100 mg/5 ml en ampolla de uso único (3)
- Solución de 400 mg/20 ml en ampolla de uso único (3)

### -----CONTRAINDICACIONES-----

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a daratumumab o a alguno de los componentes de la fórmula. (4)

### -----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Reacciones a la infusión: Interrumpa la infusión de DARZALEX en caso de reacciones de cualquier nivel de gravedad a la infusión. Suspenda la infusión de manera permanente en caso de reacciones anafilácticas o que pongan en peligro la vida y ponga en práctica las medidas de atención de emergencias adecuadas. (2.1, 5.1)
- Interferencia con las pruebas cruzadas y las evaluaciones de detección de anticuerpos eritrocitarios: Clasifique y evalúe a los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Informe a los bancos de sangre que el paciente recibió DARZALEX. (5.2, 7.1)
- Neutropenia: Controle los hemogramas completos periódicamente durante el tratamiento. Controle a los pacientes con neutropenia para ver que no tengan síntomas de infección. Es posible que sea necesario demorar la dosis para permitir la recuperación de los neutrófilos. (5.3)
- Trombocitopenia: Controle los hemogramas completos periódicamente durante el tratamiento. Es posible que sea necesario demorar la dosis para permitir la recuperación de las plaquetas. (5.4)

### -----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia  $\geq 20\%$ ) fueron las siguientes: reacciones a la infusión, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, pírexia, escalofríos, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica e infección en el tracto respiratorio superior. (6.1)

**Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU., FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

**Consulte en la Sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto del paciente aprobado por la FDA.**

Revisado: 6/2018

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada y régimen de administración
- 2.2 Medicamentos concomitantes recomendados
- 2.3 Modificaciones de la dosis
- 2.4 Preparación para la administración
- 2.5 Administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones a la infusión
- 5.2 Interferencia en pruebas serológicas
- 5.3 Neutropenia
- 5.4 Trombocitopenia
- 5.5 Interferencia en la determinación de la respuesta completa

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Reacciones adversas en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia en poscomercialización

### 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 con capacidad reproductiva
- 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 NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Diagnóstico reciente de mieloma múltiple
- 14.2 Mieloma múltiple recurrente/refractario

### 15 REFERENCIAS

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y estabilidad

### 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones que se omitieron en la información completa de prescripción no se mencionan en la lista.

**INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**

**1 INDICACIONES Y USO**

DARZALEX está indicado de la siguiente manera:

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre;
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento anterior;
- en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos tratamientos anteriores con lenalidomida y un inhibidor de proteasomas;
- como monoterapia para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres tratamientos anteriores con un inhibidor de proteasomas (IP) y un agente inmunomodulador o para aquellos pacientes que tienen doble resistencia a un IP y a un agente inmunomodulador.

**2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**2.1 Dosis recomendada y régimen de administración**

- Administre medicamentos pre- y posinfusión [consulte Posología y forma de administración (2.2)].
- Administre solamente como infusión intravenosa luego de diluir en una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % USP [consulte Posología y forma de administración (2.4, 2.5)].
- DARZALEX debe ser administrado por un profesional de la salud con acceso inmediato a equipos de emergencia y a un apoyo médico adecuado para controlar las reacciones a la infusión si ocurrieran [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Diagnóstico reciente de mieloma múltiple

Régimen posológico de DARZALEX en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (régimen de ciclos de 6 semanas) para el tratamiento de pacientes que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre. La dosis recomendada de DARZALEX es 16 mg/kg de peso corporal real administrados mediante infusión intravenosa según el siguiente régimen de administración de dosis en la Tabla 1.

**Tabla 1: Régimen posológico de DARZALEX con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), régimen posológico de ciclos de 6 semanas)**

Semanas	Régimen
Semanas 1 a 6	semanalmente (total de 6 dosis)
Semanas 7 a 54 <sup>a</sup>	cada tres semanas (total de 16 dosis)
Semana 55 en adelante hasta el progreso de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 3 semanas se da en la semana 7

<sup>b</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 4 semanas se da en la semana 55

Para obtener instrucciones sobre la posología de los agentes de combinación con DARZALEX, consulte Estudios clínicos (14.1).

Mieloma múltiple recurrente/refractario

Monoterapia y terapia de combinación con lenalidomida o pomalidomida y baja dosis de dexametasona (régimen de ciclos de 4 semanas)

La dosis recomendada de DARZALEX es 16 mg/kg de peso corporal real administrados mediante infusión intravenosa según el siguiente régimen de administración de dosis en la Tabla 2:

**Tabla 2: Régimen posológico de DARZALEX para monoterapia y en combinación con lenalidomida o pomalidomida (régimen posológicos de ciclos de 4 semanas)**

Semanas	Régimen
Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 dosis)
Semanas 9 a 24 <sup>a</sup>	cada dos semanas (total de 8 dosis)
Semana 25 en adelante hasta el progreso de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 2 semanas se da en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 4 semanas se da en la semana 25

Para obtener instrucciones sobre la posología de los agentes de combinación con DARZALEX, consulte Estudios clínicos (14.2) y la información de prescripción del fabricante.

Terapia de combinación con bortezomib y dexametasona (régimen de ciclos de 3 semanas)

La dosis recomendada de DARZALEX es 16 mg/kg de peso corporal real administrados mediante infusión intravenosa según el siguiente régimen de administración de dosis en la Tabla 3:

**Tabla 3: Régimen posológico de DARZALEX con bortezomib (régimen posológico de ciclos de 3 semanas)**

Semanas	Régimen
Semanas 1 a 9	semanalmente (total de 9 dosis)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	cada tres semanas (total de 5 dosis)
Semana 25 en adelante hasta el progreso de la enfermedad <sup>b</sup>	cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 3 semanas se da en la semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 4 semanas se da en la semana 25

Para obtener instrucciones sobre la posología de los agentes de combinación con DARZALEX, consulte Estudios clínicos (14.2) y la información de prescripción del fabricante.

Omisión de dosis de DARZALEX

Si omite una dosis planificada de DARZALEX, administre la dosis cuanto antes y ajuste el régimen de administración de dosis según corresponda, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Tasas de infusión y control de las reacciones a la infusión

Administre la infusión de DARZALEX en forma intravenosa según la velocidad de infusión descrita en la Tabla 4. Considere aumentar gradualmente la tasa de infusión solamente si no se presentan reacciones a la infusión.

**Tabla 4: Tasas de infusión de la administración de DARZALEX**

	Volumen de dilución	Tasa inicial (primera hora)	Incremento de la tasa <sup>a</sup>	Tasa máxima
Primera infusión	1000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora	200 ml/hora
Segunda infusión <sup>b</sup>	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora	200 ml/hora
Siguientes infusiones <sup>c</sup>	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora	200 ml/hora

<sup>a</sup> Considere aumentar gradualmente la tasa de infusión solamente si no se presentan reacciones a la infusión.

<sup>b</sup> Use un volumen de dilución de 500 ml solamente en caso de que no se produjeran reacciones a la infusión durante las primeras 3 horas de la primera infusión. De lo contrario, continúe usando un volumen de dilución de 1000 ml y siga las instrucciones para la primera infusión.

<sup>c</sup> Use una velocidad inicial modificada para las infusiones posteriores (es decir, de la tercera en adelante) solamente en caso de que no se produjeran reacciones a la infusión durante una velocidad final de infusión de  $\geq 100$  ml/h en las primeras dos infusiones. De lo contrario, continúe usando instrucciones para la segunda infusión.

Interrumpa inmediatamente la infusión de DARZALEX en caso de reacciones a la infusión de cualquier grado/nivel de gravedad y controle los síntomas. El control de las reacciones a la infusión puede requerir que se reduzca la velocidad de infusión o que se suspenda el tratamiento con DARZALEX según se detalla a continuación [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

- Grado 1 a 2 (leves a moderadas): Una vez solucionados los síntomas de la reacción, reanude la infusión a una tasa no mayor que la mitad de la tasa a la que ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta más síntomas de reacción, se puede reanudar el incremento de la velocidad de infusión según los aumentos e intervalos clínicamente adecuados hasta la velocidad máxima de 200 ml/hora (Tabla 4).
- Grado 3 (graves): Una vez solucionados los síntomas de la reacción, considere reiniciar la infusión a una tasa no mayor que la mitad de la tasa a la que ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas de reacción adicionales, se puede reanudar el incremento de la velocidad de infusión según los aumentos e intervalos que se describen en la Tabla 4. Repita el procedimiento que se detalló anteriormente en caso de que los síntomas de Grado 3 reaparezcan. Suspenda de manera permanente DARZALEX si ocurriera una tercera reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (con riesgo de muerte): Suspenda de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

**2.2 Medicamentos concomitantes recomendados**

Medicamentos preinfusión

Administre los siguientes medicamentos preinfusión, para reducir el riesgo de reacciones a esta, a todos los pacientes aproximadamente 1 a 3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticoesteroides (de acción prolongada o intermedia)

*Monoterapia:*

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Luego de la segunda infusión, se debe reducir la dosis de corticoesteroides (metilprednisolona 60 mg por vía oral o aplicación intravenosa).

*Terapia de combinación:*

Administre 20 mg de dexametasona (o un equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX [*Consulte Estudios clínicos (14)*].

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX, y la administración por vía oral puede considerarse antes de las infusiones posteriores. No se deben administrar corticoesteroides específicos del régimen de fondo (por ej., prednisona) los días de infusión con DARZALEX cuando los pacientes reciban dexametasona (o un equivalente) como medicamento previo.

- Antipiréticos (paracetamol oral de 650 a 1000 mg)
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente).

**Medicamentos posinfusión**

Administre medicamentos posinfusión a todos los pacientes para reducir el riesgo de reacciones tardías a la infusión como se indica a continuación:

*Monoterapia:*

Administre un corticoesteroide oral (20 mg de metilprednisolona o una dosis equivalente de un corticoesteroide de acción prolongada o intermedia de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días posteriores a todas las infusiones de DARZALEX (desde el día posterior a la infusión).

*Terapia de combinación:*

Considere administrar metilprednisolona de baja dosis por vía oral ( $\leq 20$  mg), o equivalente, el día posterior a la infusión de DARZALEX.

Sin embargo, si un corticoesteroide específico del régimen de fondo (p. ej., dexametasona, prednisona) se administra el día después de la infusión de DARZALEX, quizás no sea necesario administrar medicamentos posinfusión adicionales [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Además, en el caso de los pacientes que tienen antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considere recetar medicamentos posinfusión, como broncodilatadores de acción rápida y prolongada, y corticoesteroides inhalados. Luego de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta reacciones importantes a la infusión, se puede suspender el uso de estos medicamentos posinfusión inhalados.

**Profilaxis contra la reactivación del herpes zóster**

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

**2.3 Modificaciones de la dosis**

No se recomienda hacer reducciones de la dosis de DARZALEX. Es posible que sea necesario demorar la dosis para permitir la recuperación de los recuentos de glóbulos en el caso de toxicidad hematológica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3, 5.4)*]. Para obtener información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX, consulte la información de prescripción del fabricante.

**2.4 Preparación para la administración**

DARZALEX es de uso único.

Prepare la solución para la infusión mediante la técnica de asepsia como se indica a continuación:

- Calcule la dosis (mg), el volumen total (ml) de la solución de DARZALEX requerido y la cantidad de ampollas de DARZALEX necesaria según el peso corporal real del paciente.
- Verifique que la solución de DARZALEX sea incolora o tenga un tono amarillento pálido. No la utilice si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- Quite una cantidad de inyección de cloruro de sodio de 0.9 % USP (Farmacopea de los EE. UU.) de la bolsa/envase de infusión equivalente al volumen requerido de solución de DARZALEX.
- Retire la cantidad necesaria de solución de DARZALEX y diluya hasta alcanzar el volumen adecuado incorporándola a la bolsa/envase de infusión que contiene inyección de cloruro de sodio al 0.9 % USP, según se especifica en la Tabla 4 [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*]. Las bolsas/envases de infusión deben estar fabricadas con policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluya en condiciones asépticas adecuadas. Deseche cualquier parte restante que haya quedado en la ampolla.
- Con cuidado invierta la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas translúcidas a blancas, debido a que daratumumab es una proteína. No la utilice si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas a la vista.

- Como DARZALEX no contiene un conservante, administre la solución diluida inmediatamente a temperatura ambiente entre 15 °C y 25 °C (59 °F y 77 °F) y con la luz de la sala. La solución diluida puede conservarse a temperatura ambiente durante un máximo de 15 horas (incluido el tiempo de infusión).
- Si no se utiliza de inmediato, la solución diluida puede almacenarse antes de la administración durante un máximo de 24 horas en condiciones refrigeradas de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) y protegida de la luz. No congelar.

**2.5 Administración**

- Si se almacena en el refrigerador, deje que la solución llegue a temperatura ambiente. Administre la solución diluida por infusión intravenosa con un equipo de infusión con regulador del flujo y un filtro intravenoso, estéril, no pirogénico de polietersulfona (PES) con baja unión a proteínas (tamaño de los poros de 0.22 o 0.2 micrómetros). Los equipos de administración deben estar hechos de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- No almacene ninguna parte de la solución de infusión restante para reutilizarla. Todos los productos sin utilizar o residuos se deben desechar de acuerdo con los requisitos locales.
- No inyecte DARZALEX en forma concomitante en la misma línea intravenosa con otros agentes.

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

DARZALEX es una solución sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido y está disponible en las presentaciones siguientes:

**Inyección:**

- 100 mg/5 ml (20 mg/ml) en ampolla de uso único.
- 400 mg/20 ml (20 mg/ml) en ampolla de uso único.

**4 CONTRAINDICACIONES**

DARZALEX está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (por. ej., reacciones anafilácticas) a daratumumab o a alguno de los componentes de la fórmula [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.3)*].

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**5.1 Reacciones a la infusión**

DARZALEX puede causar reacciones graves o serias a la infusión, incluidas reacciones anafilácticas. En los ensayos clínicos, aproximadamente la mitad de los pacientes experimentaron una reacción a la infusión. La mayoría de las reacciones a la infusión ocurrieron durante la primera infusión y fueron de Grados 1 a 2 [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Las reacciones a la infusión también pueden ocurrir en las infusiones siguientes. Casi todas las reacciones ocurrieron durante la infusión o dentro de las 4 horas una vez finalizada la administración de DARZALEX. Antes de introducir medicamentos posinfusión en los ensayos clínicos, las reacciones a la infusión ocurrían hasta 48 horas luego de la infusión.

Han ocurrido reacciones graves, como el broncoespasmo, la hipoxia, la disnea, la hipertensión, el edema laríngeo y el edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de la garganta, así como escalofríos, vómitos y náuseas. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, molestias en el pecho, prurito e hipotensión [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Premedique a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticoesteroides. Controle a los pacientes con frecuencia durante la infusión. Interrumpa la infusión de DARZALEX en caso de reacciones de cualquier nivel de gravedad y administre el tratamiento médico que sea necesario. Suspenda el tratamiento con DARZALEX de manera permanente en caso de reacciones anafilácticas o que pongan en peligro la vida (Grado 4) y ponga en práctica las medidas de atención de emergencias adecuadas. En el caso de los pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3, reduzca la tasa de infusión al reiniciar la infusión [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

Administre corticoesteroides orales a todos los pacientes después de las infusiones de DARZALEX para reducir el riesgo de reacciones tardías a la infusión [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*]. Los pacientes que tienen antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos posinfusión adicionales para controlar las complicaciones respiratorias. Considere recetar broncodilatadores y corticoesteroides inhalados de acción rápida y de acción prolongada en el caso de los pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**5.2 Interferencia en pruebas serológicas**

El daratumumab se une al CD38 en los glóbulos rojos y presenta un resultado positivo en la prueba indirecta de antiglobulina (prueba de Coombs indirecta). La prueba indirecta de antiglobulina positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. El daratumumab unido a los glóbulos rojos oculta la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente [*consulte Referencias (15)*]. No se ve afectada la determinación del grupo sanguíneo según el sistema ABO y el factor Rh [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Informe 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 recibió DARZALEX. Clasifique y evalúe a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX.



### 5.3 Neutropenia

DARZALEX puede aumentar la neutropenia inducida por terapia de antecedentes [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Controle los hemogramas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para terapias de antecedentes. Controle a los pacientes con neutropenia para ver que no tengan síntomas de infección. Es posible que sea necesario demorar la dosis de DARZALEX para permitir la recuperación de los neutrófilos. No se recomienda hacer una reducción de la dosis de DARZALEX. Considere la atención de apoyo con factores de crecimiento.

### 5.4 Trombocitopenia

DARZALEX puede aumentar la trombocitopenia inducida por terapia de antecedentes [consulte Reacciones adversas (6.1)].

Controle los hemogramas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para terapias de antecedentes. Es posible que sea necesario demorar la dosis de DARZALEX para permitir la recuperación de las plaquetas. No se recomienda hacer una reducción de la dosis de DARZALEX. Considere la atención de apoyo para las transfusiones.

### 5.5 Interferencia en la determinación de la respuesta completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG kappa humano que se puede detectar tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (SPE) como en los ensayos de inmunofijación (IFE) utilizados para el seguimiento clínico de la proteína M endógena [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]. Esta interferencia puede tener un impacto en la determinación de la respuesta completa y del progreso de la enfermedad en algunos pacientes con la proteína de mieloma tipo IgG kappa.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas también se describen en otras partes en el prospecto:

- Reacciones a la infusión [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Neutropenia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Trombocitopenia [consulte Advertencias y precauciones (5.4)].

### 6.1 Reacciones adversas en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas que se observan en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas que se observan en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 1166 pacientes con mieloma múltiple, incluidos 872 pacientes de dos ensayos de fase 3 controlados con principio activo que recibieron DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona (DRd, n = 283; POLLUX), bortezomib y dexametasona (DVd, n = 243; CASTOR) o bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; ALCYONE) y cinco ensayos clínicos abiertos en los cuales los pacientes recibieron DARZALEX en combinación con pomalidomida y dexametasona (DPd, n = 103; EQUULEUS), en combinación con dexametasona (n = 35) o como monoterapia (n = 156).

#### Diagnóstico reciente de mieloma múltiple

##### Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 5 reflejan exposición a DARZALEX (grupo de D-VMP) durante una duración mediana del tratamiento de 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) y una duración mediana del tratamiento de 12 meses (rango: de 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP con ALCYONE. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 % con una frecuencia al menos 5 % mayor en el grupo de D-VMP) fueron reacciones a la infusión, infección en el tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con una incidencia al menos 2 % superior en el grupo de D-VMP que se compararon con el grupo de VMP fueron neumonía (11 % de D-VMP en comparación con 4 % de VMP), infección en el tracto respiratorio superior (5 % de D-VMP en comparación con 1 % de VMP) y edema pulmonar (2 % de D-VMP en comparación con 0 % de VMP).

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

Sistema de órganos	D-VMP (N = 346)			VMP (N = 354)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacción adversa						
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	28	4	1	0	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	21	1	<1	14	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección en el tracto respiratorio superior <sup>c</sup>	48	5	0	28	3	0
Neumonía <sup>d</sup>	16	12	<1	6	5	<1
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>						
Tos <sup>e</sup>	16	<1	0	8	<1	0
Disnea <sup>f</sup>	13	2	1	5	1	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>g</sup>	10	4	<1	3	2	0

- Legenda: D = daratumumab, VMP = bortezomib-melfalán-prednisona.
- <sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión. Consulte la descripción de Reacciones a la infusión a continuación.
- <sup>b</sup> Edema periférico, edema generalizado, inflamación periférica.
- <sup>c</sup> Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis bucofaringea, faringitis, faringitis por estreptococos, infección por virus respiratorio sincicial, infección del tracto respiratorio, infección viral en el tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, traqueobronquitis, faringitis viral, rinitis viral, infección viral en el tracto respiratorio superior.
- <sup>d</sup> Neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía por estreptococos, neumonía viral y sepsis pulmonar.
- <sup>e</sup> Tos, tos con expectoración.
- <sup>f</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.
- <sup>g</sup> Hipertensión, presión arterial elevada.

Anormalidades de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento desde el inicio detalladas en la Tabla 6.

**Tabla 6: Anormalidades de análisis de laboratorio hematológico emergentes del tratamiento en ALCYONE**

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

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

#### Mieloma múltiple recurrente/refractario

##### Tratamiento combinado con lenalidomida

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 7 reflejan la exposición a DARZALEX (grupo de DRd) durante una duración mediana del tratamiento de 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) y duración mediana del tratamiento de 12.3 meses (rango: de 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida (Rd) en POLLUX. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron: reacciones a la infusión, diarrea, náuseas, fatiga, pirexia, infección en el tracto respiratorio superior, espasmos musculares, tos y disnea. La incidencia general de las reacciones adversas graves fue del 49 % para el grupo de DRd en comparación con el 42 % del grupo de Rd. Las reacciones adversas graves con una incidencia al menos 2 % superior en el grupo de DRd que se compararon con el grupo de Rd fueron neumonía (12 % de DRd en comparación con 10 % de Rd), infección en el tracto respiratorio superior (7 % de DRd en comparación con 4 % de Rd), gripe y pirexia (3 % de DRd en comparación con 1 % de Rd, para cada uno).

Las reacciones adversas produjeron el abandono del tratamiento en el 7 % (n = 19) de los pacientes en el grupo de DRd en comparación con el 8 % (n = 22) en el grupo de Rd.

**Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y con una frecuencia al menos 5 % mayor en el grupo de DRd en POLLUX**

Reacción adversa	DRd (N = 283) %			Rd (N = 281) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	48	5	0	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náuseas	24	1	0	14	0	0
Vómitos	17	1	0	5	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>						
Fatiga	35	6	<1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección en el tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	65	6	<1	51	4	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>						
Tos <sup>c</sup>	30	0	0	15	0	0
Disnea <sup>d</sup>	21	3	<1	12	1	0

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

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión. Consulte la descripción de Reacciones a la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección por metaneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus respiratorio sincicial, faringitis por estafilococos, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis por estreptococos, traqueítis, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, amigdalitis aguda, infección por rinovirus.

<sup>c</sup> Tos, tos con expectoración, tos alérgica.

<sup>d</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

Anormalidades de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento desde el inicio detalladas en la Tabla 8.

**Tabla 8: Anormalidades de análisis de laboratorio hematológico emergentes del tratamiento en POLLUX**

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

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

**Tratamiento combinado con bortezomib**

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan exposición a DARZALEX (grupo de DVd) durante una duración mediana del tratamiento de 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) y una duración mediana del tratamiento de 5.2 meses (rango: de 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib (Vd) en CASTOR. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) fueron: reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección en el tracto respiratorio superior, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. La incidencia general de las reacciones adversas graves fue del 42 % para el grupo de DVd en comparación con el 34 % para el grupo de Vd. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor del 2 % en el grupo de DVd que se compararon con el grupo de Vd fueron infección en el tracto respiratorio superior (DVd 5 % en comparación con Vd 2 %), diarrea y fibrilación auricular (DVd 2 % en comparación con Vd 0 % para cada uno).

Las reacciones adversas produjeron el abandono del tratamiento en el 7 % (n = 18) de los pacientes en el grupo de DVd en comparación con el 9 % (n = 22) en el grupo de Vd.

**Tabla 9: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y con una frecuencia al menos 5 % mayor en el grupo de DVd en CASTOR**

Reacción adversa	DVd (N = 243) %			Vd (N = 237) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	45	9	0	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	32	3	<1	22	1	0
Vómitos	11	0	0	4	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección en el tracto respiratorio superior <sup>c</sup>	44	6	0	30	3	<1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	<1
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>						
Tos <sup>d</sup>	27	0	0	14	0	0
Disnea <sup>e</sup>	21	4	0	11	1	0

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

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión. Consulte la descripción de Reacciones a la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica.

<sup>c</sup> Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección por metaneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus respiratorio sincicial, faringitis por estafilococos, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis por estreptococos, traqueítis, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, amigdalitis aguda, infección por rinovirus.

<sup>d</sup> Tos, tos con expectoración, tos alérgica.

<sup>e</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

Las anomalías de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento se detallan en la Tabla 10.

**Tabla 10: Anormalidades de análisis de laboratorio hematológico emergentes del tratamiento en CASTOR**

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

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

**Tratamiento combinado con pomalidomida**

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan exposición a DARZALEX, pomalidomida y dexametasona (DPd) durante una duración mediana del tratamiento de 6 meses (rango: de 0.03 a 16.9 meses) en EQUULEUS. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, infección en el tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de espalda, artralgia, mareos, insomnio, tos y disnea. La incidencia general de las reacciones adversas graves fue del 49 %. Las reacciones adversas graves informadas en ≥5 % de los pacientes incluyeron neumonía (7 %). Las reacciones adversas produjeron el abandono del tratamiento en el 13 % de pacientes.

**Tabla 11: Reacciones adversas con incidencia de ≥10 % informadas en EQUULEUS**

Sistema de órganos Reacción adversa	DPd (N = 103)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	50	4	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	38	3	0
Estreñimiento	33	0	0
Náuseas	30	0	0
Vómitos	21	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>			
Fatiga	50	10	0
Pirexia	25	1	0
Escalofríos	20	0	0
Edema periférico <sup>b</sup>	17	4	0
Astenia	15	0	0
Dolor de pecho no cardíaco	15	0	0
Dolor	11	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección en el tracto respiratorio superior <sup>c</sup>	50	4	1
Neumonía <sup>d</sup>	15	8	2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hipocalemia	16	3	0
Hiper glucemia	13	5	1
Falta de apetito	11	0	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Espasmos musculares	26	1	0
Dolor de espalda	25	6	0
Artralgia	22	2	0
Dolor en las extremidades	15	0	0
Dolor de huesos	13	4	0
Dolor musculoesquelético de pecho	13	2	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	21	2	0
Temblor	19	3	0
Dolor de cabeza	17	0	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	23	2	0
Ansiedad	13	0	0
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>			
Tos <sup>e</sup>	43	1	0
Disnea <sup>f</sup>	33	6	1
Congestión nasal	16	0	0

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

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión. Consulte la descripción de Reacciones a la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Edema, edema periférico, inflamación periférica.

<sup>c</sup> Amigdalitis aguda, bronquitis, laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincicial, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección en el tracto respiratorio superior.

<sup>d</sup> Infección pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración

<sup>e</sup> Tos, tos con expectoración, tos alérgica.

<sup>f</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

Las anomalías de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento se detallan en la Tabla 12.

**Tabla 12: Anormalidades de análisis de laboratorio hematológico emergentes del tratamiento en EQUULEUS**

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

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

**Monoterapia**

Los datos de seguridad muestran la exposición a DARZALEX en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple recurrente o refractario tratados con DARZALEX 16 mg/kg en tres ensayos clínicos abiertos. La duración mediana de la exposición fue de 3.3 meses (rango: de 0.03 a 20.04 meses). Se informaron reacciones adversas graves 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 produjeron un retraso en el tratamiento a 24 (15 %) pacientes, siendo las infecciones la causa más frecuente. Las reacciones adversas produjeron el abandono del tratamiento en 6 (4 %) pacientes.

Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 10 % de los pacientes están representadas en la Tabla 13. En la Tabla 14 se describen las anomalías de análisis de laboratorio informadas de Grado 3 o 4 en una tasa de ≥10 %.

**Tabla 13: Reacciones adversas con incidencia de ≥10 % en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg**

Reacción adversa	DARZALEX 16 mg/kg N = 156 Incidencia (%)		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión <sup>a</sup>	48	3	0
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>			
Fatiga	39	2	0
Pirexia	21	1	0
Escalofríos	10	0	0
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>			
Tos	21	0	0
Congestión nasal	17	0	0
Disnea	15	1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Dolor de espalda	23	2	0
Artralgia	17	0	0
Dolor en las extremidades	15	1	0
Dolor musculoesquelético de pecho	12	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección en el tracto respiratorio superior	20	1	0
Nasofaringitis	15	0	0
Neumonía <sup>b</sup>	11	6	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	27	0	0
Diarrea	16	1	0
Estreñimiento	15	0	0
Vómitos	14	0	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Falta de apetito	15	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	12	1	0
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hipertensión	10	5	0

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión. Consulte a continuación.

<sup>b</sup> La neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

**Tabla 14: Anormalidades de análisis de laboratorio emergentes del tratamiento de Grado 3-4 (≥10 %)**

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

**Reacciones a la infusión**

En los ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos de combinación; N = 1166), la incidencia de reacciones a la infusión de cualquier grado fue del 40 % con la primera infusión de DARZALEX, del 2 % con la segunda infusión y del 4 % con las siguientes infusiones. Menos del 1 % de los pacientes tuvo una reacción a la infusión de Grado 3 con la segunda infusión o infusiones posteriores. Se informaron reacciones a la infusión de Grado 4 en 2/1166 (0.2 %) de los pacientes.

El tiempo mediano hasta el inicio de la reacción fue de 1.4 horas (rango: de 0 a 72.8 horas). La incidencia de la modificación de la infusión debido a las reacciones fue del 37 %. Las duraciones medias de la infusión durante la primera, la segunda y las siguientes infusiones fueron de 7.0, 4.3 y 3.4 horas, respectivamente.

Entre las reacciones graves a la infusión se incluyeron broncoespasmos, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas a la infusión fueron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas.

**Reactivación del virus del herpes zóster**

Se recomendó a los pacientes la profilaxis para la reactivación del virus del herpes zóster en algunos ensayos clínicos de DARZALEX. En los estudios de monoterapia, el herpes zóster se informó en el 3 % de los pacientes. En los estudios de terapia de combinación, el herpes zóster se informó en el 2 a 5 % de los pacientes que recibieron DARZALEX.

**Infecciones**

En los pacientes que reciben terapia de combinación de DARZALEX, se informaron infecciones de Grado 3 o 4 con combinaciones de DARZALEX y terapias de antecedentes (DVd: 21 %, Vd: 19 %; DRd: 28 %, Rd: 23 %; D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DPd: 28 %). La neumonía fue la infección grave más comúnmente informada (Grado 3 o 4) en los estudios. Se informaron abandonos del tratamiento en el 3 % en comparación con el 2 % de los pacientes en los grupos de DRd y Rd, respectivamente; en el 4 % en comparación con el 3 % en los grupos de DVd y Vd, respectivamente; en el 1 % en cada grupo de D-VMP y VMP respectivamente; y en el 5 % de los pacientes que recibieron DPd. Las infecciones mortales fueron equilibradas en general entre DARZALEX con regímenes y grupos activos de control (<2 %) en los estudios controlados y fueron principalmente por neumonía y sepsis.

**6.2 Inmunogenicidad**

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia de un anticuerpo (incluidos anticuerpos neutralizantes) positivo observada en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre los que se incluyen la metodología del ensayo, el manejo de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser engañosa. En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX como monoterapia o como terapias de combinación, ninguno de los 111 pacientes con monoterapia evaluables, y 2 de los 411 pacientes con terapia de combinación, tuvieron un resultado positivo en los análisis de anticuerpos contra el daratumumab. A un paciente se le administró DARZALEX como una terapia de combinación, y desarrolló anticuerpos neutralizantes transitorios contra el daratumumab. Sin embargo, este ensayo es limitado para detectar anticuerpos contra el antidaratumumab en presencia de altas concentraciones de daratumumab. Por lo tanto, es posible que la incidencia de desarrollo de anticuerpos no se haya determinado de manera confiable.

**6.3 Experiencia en poscomercialización**

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso de DARZALEX después de su aprobación. Dado que estas reacciones se informaron de manera voluntaria de parte de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular con seguridad su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

**Trastornos del sistema inmune:** Reacción anafiláctica

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS****7.1 Efectos del daratumumab en los análisis de laboratorio****Interferencia en las pruebas indirectas de antiglobulina (prueba de Coombs indirecta)**

El daratumumab se une al CD38 en los glóbulos rojos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluidas las evaluaciones de detección de anticuerpos y las pruebas cruzadas. Los métodos de mitigación de la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión del daratumumab [consulte Referencias (15)] o la genotipificación. Debido a que el sistema Kell de grupo sanguíneo también se ve afectado por el tratamiento con DTT, las unidades K negativas se deben proporcionar luego de descartar o de identificar los aloanticuerpos con glóbulos rojos tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden donar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin prueba cruzada según las prácticas del banco de sangre local.

**Interferencia con la electroforesis de proteínas séricas y las pruebas de inmunofijación**

El daratumumab se puede detectar en las electroforesis de proteínas séricas (SPE) y en las evaluaciones de inmunofijación (IFE) que se utilizan para controlar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede causar falsos positivos en los resultados de las evaluaciones SPE e IFE en pacientes con la proteína de mieloma tipo IgG kappa, lo que impacta la evaluación inicial de las respuestas completas según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG). En pacientes con respuesta parcial constante muy buena, donde se sospechó interferencia de daratumumab, se debe considerar el uso del ensayo IFE específico con daratumumab aprobado por la FDA para distinguir daratumumab de cualquier proteína M endógena residual en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS****8.1 Embarazo****Resumen de los riesgos**

No existen datos humanos para informar un riesgo asociado al uso de DARZALEX durante el embarazo. No se han realizado estudios en animales. Sin embargo, existen consideraciones clínicas [consulte Consideraciones clínicas]. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de nacimientos con defectos, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

**Consideraciones clínicas****Reacciones adversas fetales/neonatales**

Los anticuerpos monoclonales contra la inmunoglobulina G1 (IgG1) se transfieren a través de la placenta. Según este mecanismo de acción, DARZALEX puede provocar la depleción de las células linfoides o mieloides del feto y la disminución de la densidad ósea. Posponga la administración de vacunas atenuadas a los recién nacidos y a los niños expuestos a DARZALEX en el útero hasta que se realice una evaluación hematológica.

**Datos****Datos de animales**

Los ratones genéticamente modificados para eliminar todas las formas de CD38 (ratones knockout con CD38) presentaron una disminución de la densidad ósea al nacer que se recuperó a los 5 meses de vida aproximadamente. En el caso de las monas cinomolgus que estuvieron expuestas a otros anticuerpos monoclonales que afectan las poblaciones de glóbulos blancos durante el embarazo, las crías presentaron una disminución reversible de glóbulos blancos.

**8.2 Lactancia****Resumen de los riesgos**

No existe información acerca de la presencia de daratumumab en la leche materna, los efectos en el niño lactante ni los efectos en la producción de leche. Está comprobado que la IgG humana está presente en la leche materna. Los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no se introducen en la circulación del recién nacido y del bebé en cantidades importantes.

Los beneficios de desarrollo y de la salud de la lactancia se deben considerar junto con la necesidad clínica de DARZALEX de la madre y con cualquier efecto adverso potencial en el niño lactante causado por DARZALEX o por las condiciones subyacentes de la maternidad.

**8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva****Anticoncepción**

Para evitar la exposición del feto, las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por 3 meses una vez completado el tratamiento con DARZALEX.



**8.4 Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad ni la efectividad de DARZALEX en pacientes pediátricos.

**8.5 Uso geriátrico**

De los 1166 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 46 % tenía de 65 a 75 años y el 15 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias a nivel general en la seguridad ni en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes [consulte Estudios clínicos (14)].

**11 DESCRIPCIÓN**

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano de la inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) contra el antígeno CD38 que se produce en una línea celular de mamíferos (células CHO [células derivadas de ovario de hámster chino]) mediante una tecnología de ADN recombinante. El peso molecular del daratumumab es de aproximadamente 148 kDa.

DARZALEX se suministra como una solución sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido para infusión intravenosa en ampollas de uso único. Su pH es de 5.5. DARZALEX se debe diluir con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 % USP [consulte Posología y forma de administración (2.4)].

Cada ampolla de uso único de DARZALEX de 20 ml contiene 400 mg de daratumumab, ácido acético glacial (3.7 mg), manitol (510 mg), polisorbato 20 (8 mg), acetato de sodio trihidratado (59.3 mg), cloruro de sodio (70.1 mg) y agua para inyección.

Cada ampolla de uso único de DARZALEX de 5 ml contiene 100 mg de daratumumab, ácido acético glacial (0.9 mg), manitol (127.5 mg), polisorbato 20 (2 mg), acetato de sodio trihidratado (14.8 mg), cloruro de sodio (17.5 mg) y agua para inyección.

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA****12.1 Mecanismo de acción**

El antígeno CD38 es una glicoproteína transmembranal (48 kDa) que se expresa en la superficie de las células hematopoyéticas, entre las que se incluye el mieloma múltiple y otros tipos de células y tejidos, y posee múltiples funciones, como la adhesión, señalización y modulación mediadas por receptores de la actividad de la ciclasa y la hidrolasa. El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano (mAb) IgG1κ que se une al CD38 e inhibe el crecimiento de células tumorales que manifiestan el CD38 al inducir la apoptosis directamente a través del entrecruzamiento mediado por Fc, así como mediante la lisis de células tumorales inmunomediada a través de la citotoxicidad complementaria (CDC), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Con el daratumumab, se produce una disminución en el subconjunto de células supresoras derivadas de la línea mieloides (CD38+ MDSCs), las células T reguladoras (CD38+ T<sub>regs</sub>) y las células B (CD38+ B<sub>regs</sub>).

**12.2 Farmacodinámica**

Las células NK expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Se observaron disminuciones de los recuentos y los porcentajes absolutos del total de células NK (CD16 + CD56+) y de células NK activadas (CD16 + CD56<sup>dim</sup>) en la sangre periférica completa y en la médula ósea en el tratamiento con DARZALEX.

**Electrofisiología cardíaca**

DARZALEX como proteína de gran tamaño presenta una baja probabilidad de interacciones directas por canal iónico. No existe evidencia de datos clínicos o no clínicos que indiquen que DARZALEX tiene la capacidad de retrasar la repolarización ventricular.

**12.3 Farmacocinética**

En el rango de dosis de 1 mg/kg a 24 mg/kg como monoterapia o 1 a 16 mg/kg de DARZALEX en combinación con otros tratamientos, los aumentos del área bajo la curva (AUC) concentración-tiempo fueron superiores a los proporcionales a las dosis.

Siguiendo la dosis recomendada de 16 mg/kg cuando DARZALEX se administró como monoterapia o como terapia de combinación, el valor de la concentración máxima sérica media (C<sub>máx</sub>) al finalizar la dosis semanal fue aproximadamente 2.7 veces a 3 veces más alto en comparación con la C<sub>máx</sub> sérica media luego de la primera infusión. La concentración sérica mínima media ± desviación estándar (DE) (C<sub>mín</sub>) al final de la posología semanal fue de 573 ± 332 µg/ml cuando se administró DARZALEX como monoterapia y 502 ± 196 a 607 ± 231 µg/ml cuando DARZALEX se administró como terapia de combinación. Cuando DARZALEX se administró como monoterapia, el estado estable de daratumumab se logró aproximadamente a los 5 meses del período de dosis de cada 4 semanas (en la 21.<sup>a</sup> infusión) y el ratio medio ± DE de la C<sub>máx</sub> se logró en un estado estable a C<sub>máx</sub> luego de que la primera dosis fuera de 1.6 ± 0.5.

**Distribución**

En la dosis recomendada de 16 mg/kg, el volumen de distribución central medio ± DE fue de 4.7 ± 1.3 l cuando DARZALEX se administró como monoterapia y de 4.4 ± 1.5 l cuando DARZALEX se administró como terapia de combinación.

**Eliminación**

La depuración de daratumumab disminuyó con el incremento de las dosis y con múltiples dosis. A la dosis recomendada de 16 mg/kg de DARZALEX como monoterapia, se calculó que la depuración lineal media ± DE es 171.4 ± 95.3 ml/día. La semivida terminal media ± DE estimada asociada con la depuración lineal fue de 18 ± 9 días cuando DARZALEX se administró como monoterapia y una media de 22-23 días cuando DARZALEX se administró como terapia de combinación.

**Poblaciones específicas**

Las siguientes características de la población no tienen un efecto de importancia clínica sobre la farmacocinética de daratumumab en pacientes a los que se les administró DARZALEX como monoterapia o como terapia de combinación: sexo, edad (de 31 a 93 años), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total 1 a 1.5 veces el límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés) o aspartato aminotransferasa (AST)>ULN] y moderada (bilirrubina total 1.5 a 3 veces el ULN y cualquier AST), o insuficiencia renal [depuración de creatinina (CL<sub>cr</sub>) 15 a 89 ml-min]. El efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces ULN y cualquier AST) se desconoce. El aumento del peso corporal incrementó el volumen central de distribución y la depuración de daratumumab, lo que respalda el régimen de dosis basado en el peso corporal.

**Interacciones farmacológicas****Efecto de otros medicamentos sobre daratumumab**

La coadministración de lenalidomida, pomalidomida o bortezomib con DARZALEX no afectó la farmacocinética de daratumumab.

**Efecto de daratumumab sobre otros medicamentos**

La coadministración de DARZALEX con bortezomib o pomalidomida no afectó la farmacocinética de bortezomib o pomalidomida.

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad**

No se realizaron estudios de carcinogenicidad o de genotoxicidad con daratumumab. No se realizaron estudios en animales para evaluar los posibles efectos de daratumumab en la reproducción o el desarrollo o para determinar los posibles efectos en la fertilidad de hombres o mujeres.

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS****14.1 Diagnóstico reciente de mieloma múltiple**

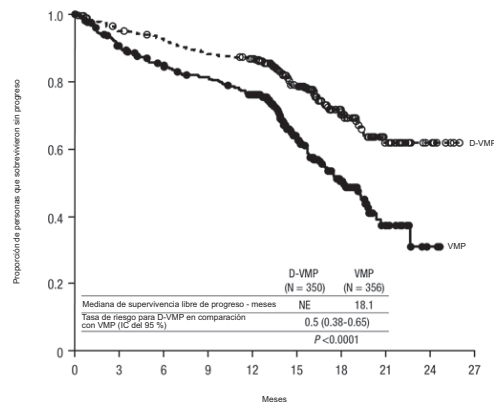
Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre ALCYONE (NCT02195479), un estudio de fase 3, abierto, aleatorizado, controlado con principio activo, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple. El bortezomib se administró mediante inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de administraciones una vez por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos de 6 semanas (ciclos 2 a 9; 4 dosis por ciclo). Se administró por vía oral melfalán a 9 mg/m<sup>2</sup> y prednisona a 60 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1 a 9). El tratamiento con DARZALEX se continuó hasta que el progreso de la enfermedad o la toxicidad fueran inaceptables.

Se asignó aleatoriamente un total de 706 pacientes: 350 al grupo de D-VMP y 356 al grupo de VMP. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La edad promedio fue 71 (rango: 40 a 93) años, con 30 % de los pacientes ≥75 años. La mayoría eran blancos (85 %), mujeres (54 %), el 25 % tenía una puntuación de desarrollo del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0, el 50 % tenía una puntuación de desarrollo de ECOG de 1 y el 25 % tenía una puntuación de desarrollo de ECOG de 2. El 19 % de los pacientes tenía enfermedad de ISS en etapa I, el 42 % tenía enfermedad de ISS en etapa II y el 38 % enfermedad de ISS en etapa III. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progreso (PFS) en función de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG).

ALCYONE demostró una mejora en la PFS en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP; la PFS mediana no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 18.1 meses (IC del 95 %: 16.53, 19.91) en el grupo de VMP (tasa de riesgo [HR] = 0.5; IC del 95 %: 0.38, 0.65; p <0.0001), lo que representa una reducción del 50 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP.



Figura 1: Curva Kaplan-Meier de PFS en ALCYONE



Pacientes en riesgo	VMP	303	276	261	231	127	61	18	2	0
D-VMP	350	322	312	298	285	179	93	35	10	0

Los resultados de eficacia adicionales de ALCYONE se presentan en la Tabla 15 a continuación.

Tabla 15: Resultados de eficacia adicionales de ALCYONE

	D-VMP (N = 350)	VMP (N = 356)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR) <sup>a</sup>	318 (90.9 %)	263 (73.9 %)
Valor p <sup>b</sup>	<0.0001	
Respuesta completa estricta (sCR)	63 (18.0 %)	25 (7.0 %)
Respuesta completa (CR)	86 (24.6 %)	62 (17.4 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	100 (28.6 %)	90 (25.3 %)
Respuesta parcial (PR)	69 (19.7 %)	86 (24.2 %)
Rango de negatividad de MRD <sup>a, c</sup> n (%)	78 (22.3 %)	22 (6.2 %)
IC del 95 % (%)	(18.0, 27.0)	(3.9, 9.2)
Valor p <sup>d</sup>	<0.0001	
Rango de negatividad de MRD en pacientes con CR o mejor <sup>c</sup> 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; MRD = enfermedad mínima residual; IC = intervalo de confianza

- <sup>a</sup> En función de la población con intención de tratamiento.
- <sup>b</sup> Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- <sup>c</sup> Según el umbral de 10-5.
- <sup>d</sup> Valor p de la prueba exacta de Fisher.

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

**14.2 Mieloma múltiple recurrente/refractario**

**Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona**

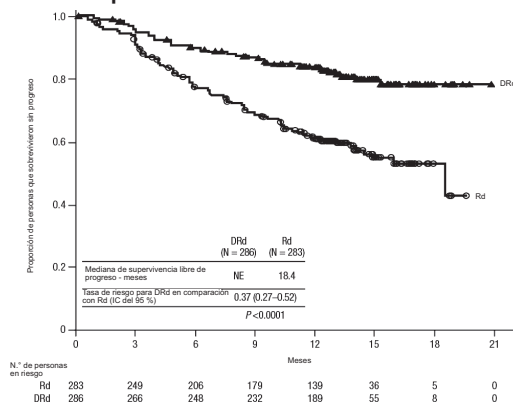
POLLUX (NCT02076009), un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado, controlado con principio activo, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona de baja dosis (DRd) con lenalidomida y dexametasona de baja dosis (Rd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento anterior. Lenalidomida (25 mg una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona de baja dosis oral o intravenosa 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes de >75 años o con un índice de masa corporal [IMC] <18.5). En los días de infusión de DARZALEX, se administraron 20 mg de dexametasona como un medicamento preinfusión y el resto se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes que toman una dosis reducida de dexametasona, se administró la dosis total de 20 mg como medicamento previo a la infusión de DARZALEX. Se aplicaron ajuste de la dosis para lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la información de prescripción del fabricante. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta que el progreso de la enfermedad o la toxicidad fueran inaceptables.

Se asignó aleatoriamente un total de 569 pacientes, 286 al grupo de DRd y 283 al grupo de Rd. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre el grupo de DARZALEX y de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 65 años (rango: 34 a 89 años), el 11 % tenían ≥75 años, el 59 % eran hombres, el 69 % caucásicos, el 18 %

asiáticos y el 3 % afroestadounidenses. Los pacientes habían recibido un promedio de 1 tratamiento anterior. Un 63 % de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) con anterioridad. La mayoría de los pacientes (86 %) recibieron un IP anterior, el 55 % de los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador anterior, incluido el 18 % de los pacientes que habían recibido lenalidomida anterior, y el 44 % de los pacientes habían recibido tanto un IP como un agente inmunomodulador anterior. Al inicio, el 27 % de los pacientes había tenido resistencia a la última línea de tratamiento. El 18 % de los pacientes tuvieron resistencia a los IP solamente y el 21 % tuvieron resistencia a bortezomib. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progreso (PFS) en función de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG).

POLLUX demostró una mejora en la PFS en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd; la PFS mediana no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue de 18.4 meses en el grupo de Rd (tasa de riesgo [HR] = 0.37; IC del 95 %: 0.27, 0.52; p <0.0001), lo que representa una reducción del 63 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de PFS en POLLUX



Los resultados de eficacia adicionales de POLLUX se presentan en la Tabla 16 a continuación.

Tabla 16: Resultados de eficacia adicionales de POLLUX<sup>a</sup>

	DRd (n = 286)	Rd (n = 283)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR)	261 (91.3 %)	211 (74.6 %)
Valor p <sup>b</sup>	<0.0001	
Respuesta completa estricta (sCR)	51 (17.8 %)	20 (7.1 %)
Respuesta completa (CR)	70 (24.5 %)	33 (11.7 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	92 (32.2 %)	69 (24.4 %)
Respuesta parcial (PR)	48 (16.8 %)	89 (31.4 %)

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

- <sup>a</sup> En función de la población con intención de tratamiento.
- <sup>b</sup> Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

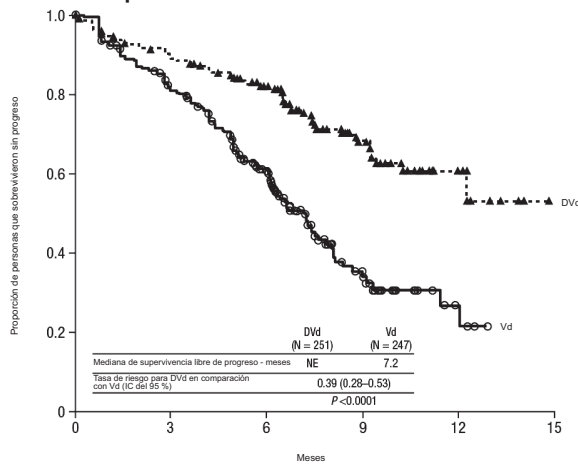
En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 1 mes (rango: 0.9 a 13 meses) en el grupo de DRd y 1.1 meses (rango: 0.9 a 10 meses) en el grupo de Rd. La mediana de duración de respuesta no se ha alcanzado en el grupo de DRd (rango: más de 1 mes a más de 19.8 meses) y fue de 17.4 meses (rango: 1.4 a más de 18.5 meses) en el grupo de Rd. Con una mediana de seguimiento de 13.5 meses, se observaron 75 muertes; 30 en el grupo de DRd y 45 en el grupo de Rd.

**Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona**

CASTOR (NCT02136134), un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado, controlado con principio 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 recibieron al menos un tratamiento anterior. El bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa de 1.3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) de ciclos de tratamiento de 21 días repetidos (3 semanas), durante un total de 8 ciclos. La dexametasona se administró por vía oral a una dosis de 20 mg en los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de las tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes de >75 años, IMC <18.5; diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a la terapia con

esteroides. En los días de infusión de DARZALEX, se administró una dosis de dexametasona de 20 mg como medicamento preinfusión. Para los pacientes que toman una dosis reducida de dexametasona, se administró la dosis total de 20 mg como medicamento previo a la infusión de DARZALEX. El bortezomib y la dexametasona se administraron durante 8 ciclos de tres semanas en ambos grupos de tratamiento, mientras que DARZALEX se administró hasta el progreso de la enfermedad. Sin embargo, se continuó con la administración de dexametasona 20 mg como un medicamento preinfusión de DARZALEX en el grupo de DVd. Se aplicaron ajustes de la dosis para bortezomib y dexametasona de acuerdo con la información de prescripción del fabricante. Se asignó aleatoriamente un total de 498 pacientes, 251 al grupo de DVd y 247 al grupo de Vd. Las características demográficas y de la enfermedad iniciales fueron similares entre el grupo de DARZALEX y de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 30 a 88 años), el 12 % tenía ≥75 años, el 57 % fueron hombres, el 87 % caucásicos, el 5 % asiáticos y el 4 % afroestadounidenses. Los pacientes habían recibido un promedio de 2 tratamientos anteriores y el 61 % de los pacientes habían recibido trasplante autólogo de células madre (ASCT) con anterioridad. El 69 % de los pacientes habían recibido un IP previo (el 66 % recibió bortezomib) y el 76 % de los pacientes recibieron un agente inmunomodulador (el 42 % recibieron lenalidomida). Al inicio, el 32 % de los pacientes habían tenido resistencia a la última línea de tratamiento y las proporciones de pacientes con resistencia a cualquier tratamiento específico anterior estuvieron en general bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. El 33 % de los pacientes tuvieron resistencia a un agente inmunomodulador solamente, con el 24 % en el grupo de DVd y el 33 % de los pacientes en el grupo de Vd, respectivamente, resistente a lenalidomida. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progreso (PFS) en función de los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG). CASTOR demostró una mejora en la PFS en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd; la PFS mediana no se había alcanzado en el grupo de DVd y fue de 7.2 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95 %]: 0.39, [0.28, 0.53]; valor p < 0.0001), lo que representa una reducción del 61 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd en comparación con Vd.

Figura 3: Curva Kaplan-Meier de PFS en CASTOR



N.º de personas en riesgo	Vd	DVd	3	6	9	12	15
Vd	247	182	106	25	5	0	0
DVd	251	215	146	56	11	0	0

Los resultados de eficacia adicionales de CASTOR se presentan en la Tabla 17 a continuación.

Tabla 17: Resultados de eficacia adicionales de CASTOR<sup>a</sup>

	DVd (n = 251)	Vd (n = 247)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR)	199 (79.3 %)	148 (59.9 %)
Valor p <sup>b</sup>	<0.0001	
Respuesta completa estricta (sCR)	11 (4.4 %)	5 (2.0 %)
Respuesta completa (CR)	35 (13.9 %)	16 (6.5 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	96 (38.2 %)	47 (19.0 %)
Respuesta parcial (PR)	57 (22.7 %)	80 (32.4 %)

DVd = daratumumab-bortezomib-dexametasona  
Vd = bortezomib-dexametasona

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

<sup>b</sup> Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 0.8 meses (rango: 0.7 a 4 meses) en el grupo de DVd y 1.5 meses (rango: 0.7 a 5 meses) en el grupo de Vd. La mediana de duración de respuesta no se ha alcanzado en el grupo de DVd (rango: más de 1.4 a más de 14.1 meses) y fue de 7.9 meses (más de 1.4 a más de 12 meses) en el grupo de Vd.

Con una mediana de seguimiento de 7.4 meses, se observaron 65 muertes; 29 en el grupo de DVd y 36 en el grupo de Vd.

**Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona**

EQUULEUS (NCT01998971) fue un ensayo abierto donde 103 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido IP previo y un agente inmunomodulador, recibieron 16 mg/kg de DARZALEX en combinación con pomalidomida y una dosis baja de dexametasona hasta el progreso de la enfermedad. Pomalidomida (4 mg una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) se administró con dexametasona de baja dosis oral o intravenosa 40 mg/semana (dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes de >75 años o un índice de masa corporal [IMC] <18.5). En los días de infusión de DARZALEX, se administraron 20 mg de dexametasona como un medicamento preinfusión y el resto se administró el día posterior a la infusión. Para los pacientes que toman una dosis reducida de dexametasona, se administró la dosis total de 20 mg como medicamento previo a la infusión de DARZALEX.

La mediana de edad del paciente fue de 64 años (rango: 35 a 86 años) con 8 % de los pacientes de ≥75 años. Los pacientes que participaron en el estudio habían recibido una mediana de 4 tratamientos anteriores. El 74 % de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) con anterioridad. El 98 % de los pacientes recibió tratamiento previo con bortezomib, y 33 % de los pacientes recibió tratamiento previo con carfilzomib. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida, con 98 % de los pacientes tratados previamente con la combinación de bortezomib y lenalidomida. El 89 % de los pacientes tuvieron resistencia a la lenalidomida y el 71 % tuvieron resistencia al bortezomib; el 64 % de los pacientes tuvieron resistencia al bortezomib y a la lenalidomida.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta general determinada por el Comité Independiente de Revisión usando los criterios del IMWG (consulte Tabla 18).

Tabla 18: Resultados de eficacia para EQUULEUS

	N = 103
Tasa de respuesta general (ORR)	61 (59.2 %)
IC del 95 % (%)	(49.1, 68.8)
Respuesta completa estricta (sCR)	8 (7.8 %)
Respuesta completa (CR)	6 (5.8 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	29 (28.2 %)
Respuesta parcial (PR)	18 (17.5 %)

ORR = sCR + CR + VGPR + PR

IC = Intervalo de confianza

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

**Monoterapia**

SIRIUS (NCT01985126) fue un ensayo abierto que evaluó la monoterapia con DARZALEX en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario que habían recibido al menos 3 líneas de terapia anteriores con un inhibidor de proteasomas y un agente inmunomodulador o en aquellos pacientes que tenían doble resistencia a un inhibidor de proteasomas y a un agente inmunomodulador. DARZALEX 16 mg/kg se administró a 106 pacientes con medicamentos pre- y posinfusión. El tratamiento continuó hasta que se alcanzó una toxicidad o un progreso de la enfermedad inaceptables.

La edad mediana de los pacientes fue de 63.5 años (rango: 31 a 84 años), el 49 % fueron hombres y el 79 % caucásicos. Los pacientes habían recibido un promedio de 5 tratamientos anteriores. Un 80 % de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) con anterioridad. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99 %), lenalidomida (99 %), pomalidomida (63 %) y carfilzomib (50 %). Al inicio, el 97 % de los pacientes había tenido resistencia a la última línea de tratamiento, el 95 % había tenido resistencia al inhibidor de proteasomas (IP) y al agente inmunomodulador, y el 77 % había tenido resistencia a los agentes alquilantes.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta general determinada por la evaluación del Comité Independiente de Revisión usando los criterios del IMWG (consulte Tabla 19).

**Tabla 19: Resultados de eficacia para SIRIUS**

	<b>N = 106</b>
Tasa de respuesta general (ORR) IC del 95 % (%)	31 (29.2 %) (20.8, 38.9)
Respuesta completa estricta (sCR)	3 (2.8 %)
Respuesta completa (CR)	0
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	10 (9.4 %)
Respuesta parcial (PR)	18 (17.0 %)

ORR = sCR + CR + VGPR + PR  
IC = intervalo de confianza

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

El Estudio GEN501 (NCT00574288) fue un ensayo abierto de aumento de dosis que evaluó la monoterapia DARZALEX en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario que habían recibido al menos 2 tratamientos citorreductores distintos. DARZALEX 16 mg/kg se administró a 42 pacientes con medicamentos pre- y posinfusión. El tratamiento continuó hasta que se alcanzó una toxicidad o un progreso de la enfermedad inaceptables.

La edad mediana de los pacientes fue de 64 años (rango: 44 a 76 años), el 64 % fueron hombres y el 76 % caucásicos. Los pacientes que participaron en el estudio habían recibido una mediana de 4 tratamientos anteriores. Un 74 % de los pacientes había recibido un trasplante autólogo de células madre (ASCT) con anterioridad. Los tratamientos anteriores incluyeron bortezomib (100 %), lenalidomida (95 %), pomalidomide (36 %) y carfilzomib (19 %). Al inicio, el 76 % de los pacientes habían tenido resistencia a la última línea de tratamiento, el 64 % había tenido resistencia al inhibidor de proteasomas (IP) y al agente inmunomodulador y el 60 % había tenido resistencia a los agentes alquilantes.

La tasa de respuesta general fue del 36 % (IC del 95 %: 21.6; 52.0 %) con 1 CR y 3 VGPR. La mediana de tiempo de respuesta fue de 1 mes (rango: de 0.5 a 3.2 meses). La mediana de duración de la respuesta no se pudo estimar (rango: de 2.2 a más de 13.1 meses).

## 15 REFERENCIAS

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

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

DARZALEX es una solución sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido para infusión intravenosa disponible en las siguientes presentaciones:

NDC 57894-502-05 contiene una ampolla de uso único de 100 mg/5 ml  
NDC 57894-502-20 contiene una ampolla de uso único de 400 mg/20 ml

### 16.2 Almacenamiento y estabilidad

Almacenar en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congelar ni agitar. Proteger de la luz. Este producto no contiene conservantes.

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

### Reacciones a la infusión

Aconseje a los pacientes que soliciten atención médica inmediata en caso de cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacción a la infusión:

- prurito, goteo o congestión nasal; escalofríos, náuseas, irritación de la garganta, dolores de cabeza, falta de aire o dificultad para respirar [*consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.1)*].

### Neutropenia

- Aconseje a los pacientes que si tienen fiebre, deberían comunicarse con su profesional de la salud [*consulte Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)*].

### Trombocitopenia

- Aconseje a los pacientes que informen a su profesional de la salud si observan signos de hematoma o hemorragia [*consulte Advertencias y precauciones (5.4) y Reacciones adversas (6.1)*].

### Interferencia con análisis de laboratorio

Aconseje a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica, incluidos los centros y el personal de transfusión de sangre, acerca del uso de DARZALEX, en caso de una transfusión planificada [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) e Interacciones farmacológicas (7.1)*]. Advierta a los pacientes que DARZALEX puede afectar los resultados de algunas pruebas que se utilizan para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y que es posible que sean necesarias otras pruebas para evaluar la respuesta [*consulte Advertencias y precauciones (5.5) e Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Fabricado por:

Janssen Biotech, Inc.

Horsham, PA 19044

Número de licencia de los EE. UU. 1864

© 2015 Janssen Pharmaceutical Companies

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**DARZALEX® (Dar'-zah-lex)**  
**(daratumumab)**  
**inyección para uso intravenoso**

**¿Qué es DARZALEX?**

DARZALEX es un medicamento con receta que se usa para el tratamiento de mieloma múltiple:

- En combinación con los medicamentos bortezomib, melfalán y prednisona, para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple 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, o bortezomib y dexametasona, en personas que han recibido al menos un medicamento anterior para tratar el mieloma múltiple.
- En combinación con los medicamentos pomalidomida y dexametasona, en personas que han recibido al menos dos medicamentos anteriores para tratar el mieloma múltiple con lenalidomida y un inhibidor de proteasomas.
- Solo, en personas que han recibido al menos tres medicamentos anteriores para tratar el mieloma múltiple con un inhibidor de proteasomas y un agente inmunomodulador, o que no respondieron a un inhibidor de proteasomas y un agente inmunomodulador.

Se desconoce si DARZALEX es seguro y efectivo en niños.

**No reciba el tratamiento con DARZALEX** si tiene antecedentes de reacción alérgica grave a daratumumab o a cualquiera de los ingredientes de DARZALEX. Consulte el final de este folleto para obtener una lista completa de los ingredientes de DARZALEX.

**Antes de recibir DARZALEX, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si usted:**

- tiene antecedentes de problemas respiratorios;
- ha tenido culebrilla (herpes zóster);
- está embarazada o planea quedar embarazada: DARZALEX puede dañar a su bebé nonato;
  - Las mujeres con capacidad de reproducción deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por al menos 3 meses después de la última dosis de DARZALEX. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que puede usar durante ese tiempo.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si DARZALEX se pasa a través de la leche materna.

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

**¿Cómo recibiré DARZALEX?**

- DARZALEX puede administrarse solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.
- Su proveedor de atención médica le administrará DARZALEX mediante una infusión intravenosa (IV) en su vena.
- Su proveedor de atención médica decidirá el tiempo que debe transcurrir entre una dosis y otra así como también cuántos tratamientos recibirá.
- Su proveedor de atención médica le dará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX y luego de cada dosis de DARZALEX para ayudar a reducir el riesgo de reacciones a la infusión.
- Si falta a alguna cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramar su cita.



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

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

- **Reacciones a la infusión.** Las reacciones a la infusión son frecuentes con DARZALEX y pueden ser graves o serias. Su proveedor de atención médica puede suspender temporalmente su infusión o detener por completo el tratamiento con DARZALEX si usted presenta reacciones a la infusión. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- |  |                            |               |
|--|----------------------------|---------------|
| • Falta de aire o dificultad para respirar | • Opresión en la garganta  | • Náuseas     |
| • Mareos o aturdimiento (hipotensión)      | • Congestión o goteo nasal | • Vómitos     |
| • Tos                                      | • Dolor de cabeza          | • Escalofríos |
| • Sibilancia                               | • Picazón                  | • Fiebre      |

- **Cambios en las pruebas de sangre.** DARZALEX puede afectar los resultados de las pruebas de sangre para su tipo sanguíneo. Estos cambios pueden tener una duración de hasta 6 meses luego de la dosis final de DARZALEX. Su proveedor de atención médica le realizará pruebas de sangre para determinar su tipo sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX. **Comuníquelo a todos sus proveedores de atención médica que está siendo tratado con DARZALEX antes de recibir transfusiones de sangre.**

- **Disminuciones en el hemograma.** DARZALEX puede disminuir el recuento de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones y los glóbulos llamados plaquetas que ayudan en la coagulación de la sangre. El proveedor de atención médica controlará el hemograma durante el tratamiento con DARZALEX. Informe a su proveedor de atención médica si presenta fiebre o tiene signos de hematomas o hemorragia.

**Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX incluyen los siguientes:**

- |                         |  |   |
|-------------------------|--|---|
| • Cansancio             | • Tos  | • Daño en los nervios que causa hormigueo, adormecimiento o dolor |
| • Náuseas               | • Espasmos musculares  | • Hinchazón de las manos, los tobillos o los pies                 |
| • Diarrea               | • Dolor de espalda   | • Estreñimiento   |
| • Falta de aire         | • Dolor en las articulaciones  | • Escalofríos   |
| • Problemas para dormir | • Vómitos  | • Mareos  |
| • Fiebre                | • Síntomas de resfrío (infección en el tracto respiratorio superior) |   |

Comuníquelo a su proveedor de atención médica si experimenta algún efecto secundario que le cause molestias y que no desaparezca.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX. Comuníquese con su médico para obtener asesoría médica acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios por teléfono a la FDA al 1-800-FDA-1088.

**Información general acerca del uso seguro y efectivo de DARZALEX**

En ocasiones, los medicamentos se recetan para otras finalidades fuera de las que se mencionan en el folleto de Información para el paciente.

Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de DARZALEX a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

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

**Ingrediente activo:** daratumumab

**Ingredientes inactivos:** ácido acético glacial, manitol, polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio y agua para inyección

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044 Número de licencia de los EE. UU. 1864  
 Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite el sitio web [www.DARZALEX.com](http://www.DARZALEX.com).