

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye 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 modo de uso (1)	8/2020
Posología y forma de administración (2.1, 2.2, 2.4)	8/2020
Posología y forma de administración (2.3)	6/2020
Advertencias y precauciones (5.1, 5.3, 5.4, 5.6)	6/2020

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

DARZALEX es un anticuerpo citolítico dirigido a CD38 que se indica para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre y en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido al menos una terapia previa;
- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior;
- en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes que han recibido de uno a tres tratamientos anteriores;
- en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos anteriores, entre los que se incluye la lenalidomida y un inhibidor del proteasoma;
- como monoterapia en pacientes que han recibido al menos tres tratamientos anteriores con un inhibidor del proteasoma (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-----

- Administre premedicación con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos. (2.3)
- Diluya y administre en forma de infusión intravenosa. (2.5)
- La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal real. Consulte la información completa de prescripción para los medicamentos que se usan en combinación y el régimen (2.2)
- Administre medicamentos posinfusión. (2.3)

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 al daratumumab o cualquiera de los componentes de la formulación. (4)

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

- **Reacciones relacionadas con la infusión:** interrumpa el uso de la infusión DARZALEX en caso de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado de severidad. Interrumpa permanentemente la infusión en caso de reacciones anafilácticas o reacciones relacionadas con la infusión que pongan en peligro la vida y adopte medidas de atención de emergencia adecuadas (2.4, 5.1)
- **Interferencia con las pruebas cruzadas y las pruebas de detección de anticuerpos eritrocitarios:** clasifique y realice pruebas a los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Informe a los bancos de sangre que el paciente recibió DARZALEX. (5.2, 7.1)
- **Neutropenia:** monitoree los conteos sanguíneos completos periódicamente durante el tratamiento. Monitoree 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:** monitoree los conteos sanguíneos completos periódicamente durante el tratamiento. Es posible que sea necesario demorar la dosis para permitir la recuperación de las plaquetas. (5.4)
- **Toxicidad embriofetal:** puede causar daño al feto. Avise a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto e indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos (5.6, 8.1, 8.3).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (incidencia del ≥20 %) fueron: infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, reacciones relacionadas con la infusión, trombocitopenia, diarrea, estreñimiento, anemia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, edema periférico, náuseas, tos, pirexia, disnea y astenia. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc por teléfono 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.

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

Revisado: 3/2021

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante de posología
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Medicamentos concomitantes recomendados
- 2.4 Modificaciones de dosis por reacciones adversas
- 2.5 Preparación y administración

3 DOSIS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones relacionadas con la infusión
- 5.2 Interferencia en pruebas serológicas
- 5.3 Neutropenia
- 5.4 Trombocitopenia:
- 5.5 Interferencia en la determinación de la respuesta completa
- 5.6 Toxicidad embriofetal

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efectos de 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, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Mieloma múltiple recién diagnosticado
- 14.2 Mieloma múltiple con recaída o refractario

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

DARZALEX se indica para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre y en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido al menos una terapia previa;
- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior;
- en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido de uno a tres tratamientos anteriores;
- en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos dos tratamientos anteriores, entre los que se incluye la lenalidomida y un inhibidor de proteasomas;
- como monoterapia en pacientes 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 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante de posología

- Administre medicamentos antes y después de la infusión [consulte Posología y forma de administración (2.3)].
- 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 (2.5)].
- DARZALEX debe ser administrado por un proveedor de atención médica con acceso inmediato a equipos de emergencia y a un apoyo médico adecuado para controlar las reacciones relacionadas con la infusión, si ocurrieran [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].
- Clasifique y realice pruebas a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

2.2 Dosis recomendada

Como monoterapia y en combinación con lenalidomida (D-Rd) o pomalidomida (D-Pd) y dexametasona.

El régimen de administración de DARZALEX en la Tabla 1 es para terapia combinada (régimen de ciclos de 4 semanas) y monoterapia como se indica a continuación:

- terapia combinada con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona en pacientes recién diagnosticados no elegibles para un trasplante autólogo de células madre (ASCT) y en pacientes con mieloma múltiple con recaída/refractario;
- terapia combinada con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas para pacientes con mieloma múltiple con recaída/refractario;
- monoterapia para pacientes con mieloma múltiple con recaída/refractario.

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.

Tabla 1: Régimen de administración de dosis de DARZALEX en combinación con lenalidomida o pomalidomida (ciclo de 4 semanas), para dosis baja de dexametasona y para monoterapia

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

- ^a La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 2 semanas se da en la semana 9
- ^b 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) y la información de prescripción del fabricante.

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

El régimen de administración de DARZALEX en la Tabla 2 es para la terapia combinada con bortezomib, melfalán y prednisona (régimen de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para ASCT.

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.

Tabla 2: Régimen de administración de DARZALEX en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), ciclo de 6 semanas

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

- ^a La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 3 semanas se da en la semana 7.
- ^b 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).

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

El régimen de administración de DARZALEX en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (régimen de ciclos de 4 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT.

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.

Tabla 3: Régimen de administración de DARZALEX en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd); ciclo de 4 semanas

Fase de tratamiento	Semanas	Régimen
Inducción	Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	cada dos semanas (total de 4 dosis)
Interrumpir para recibir quimioterapia de dosis alta y ASCT		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	cada dos semanas (total de 4 dosis)

- ^a La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 2 semanas se da en la semana 9
- ^b La primera dosis del programa de dosificación de cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del ASCT.

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

En combinación con bortezomib y dexametasona (D-Vd)

El régimen de administración de DARZALEX en la Tabla 4 es para la terapia combinada con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas) para pacientes con mieloma múltiple con recaída/refractario.

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.

Tabla 4: Régimen de administración de DARZALEX con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas)

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

- ^a La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 3 semanas se da en la semana 10.
- ^b 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.

En combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd)

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

Tabla 5: Régimen de administración de DARZALEX con carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

Semanas	Dosis de DARZALEX ^c	Régimen
Semana 1	8 mg/kg	días 1 y 2 (2 dosis en total)
Semanas 2 a 8	16 mg/kg	semanalmente (total de 7 dosis)
Semanas 9 a 24 ^a	16 mg/kg	cada dos semanas (total de 8 dosis)
Semana 25 en adelante hasta el progreso de la enfermedad ^b	16 mg/kg	cada cuatro semanas

^a La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 2 semanas se da en la semana 9

^b La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 4 semanas se da en la semana 25

^c Según el peso corporal real

Para obtener instrucciones sobre la posología de los agentes de combinación con DARZALEX, consulte *Estudios clínicos (14.1)* y la información de prescripción del fabricante.

Tasas de infusión

Administre DARZALEX en forma intravenosa según la tasa de infusión descrita en la Tabla 6. Considere aumentar gradualmente la tasa de infusión solamente si no se presentan reacciones relacionadas con la infusión.

La dosis recomendada de 16 mg/kg se debe administrar el día 1 cuando DARZALEX se administra como monoterapia, o en combinación; se puede dividir en dos días consecutivos, administrando una dosis de 8 mg/kg el día 1 y el día 2, respectivamente.

Tabla 6: Tasas de infusión de la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Tasa inicial (primera hora)	Incremento de la tasa ^a	Tasa máxima
Infusión de la semana 1				
<i>Opción 1 (Infusión de dosis única)</i>				
Semana 1 día 1 (16 mg/kg)	1,000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
<i>Opción 2 (Infusión de dosis dividida)</i>				
Semana 1 día 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 1 día 2 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Semana 3 en adelante (16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora

^a Considere aumentar gradualmente la tasa de infusión solamente si no se presentan reacciones relacionadas con la infusión.

^b Utilice un volumen de dilución de 500 ml para la dosis de 16 mg/kg solo si no hubo reacciones relacionadas con la infusión la semana anterior. En caso contrario, utilice un volumen de dilución de 1,000 ml.

^c Utilice una tasa inicial modificada (100 ml/hora) para infusiones posteriores (es decir, desde la semana 3 en adelante) solo si no hubo reacciones relacionadas con la infusión durante la infusión anterior. De lo contrario, continúe usando las instrucciones indicadas en la tabla para la tasa de infusión de la semana 2.

Omisión de dosis de DARZALEX

Si se saltea una dosis de DARZALEX, administre la dosis cuanto antes y ajuste el régimen de administración de dosis para mantener el intervalo posológico.

2.3 Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos preinfusión

Administre los siguiente medicamentos previos a la infusión entre 1 y 3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticosteroides (de acción prolongada o intermedia)

Monoterapia:

Administre metilprednisolona 100 mg (o equivalente) por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, considere reducir la dosis a 60 mg (o equivalente) administrada por vía oral o intravenosa.

En combinación:

Administre dexametasona 20 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de dexametasona que forma parte del régimen de base servirá como premedicación en los días de infusión de DARZALEX [consulte *Estudios clínicos (14)*].

No administre corticosteroides específicos del régimen de base (por ejemplo, prednisona) los días de infusión de DARZALEX cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como premedicación.

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

Medicamentos posinfusión

Administre los siguientes medicamentos después de la infusión:

Monoterapia:

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

En combinación:

Considere la posibilidad de administrar metilprednisolona oral a una dosis menor o igual a 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada), comenzando el día después de una infusión de DARZALEX.

Si un corticosteroide específico del régimen de fondo (p. ej., dexametasona, prednisona) se administra el día después de la infusión de DARZALEX, quizás no sea necesario administrar corticoesteroides adicionales [consulte *Estudios clínicos (14)*].

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. Después de las primeras 4 infusiones de DARZALEX, considere suspender esta medicación posinfusión adicional, si el paciente no experimenta una reacción importante relacionada con la infusión.

Profilaxis para reactivación del herpes zóster

Inicie 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 de finalizado el tratamiento [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

2.4 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

No se recomienda hacer reducciones de la dosis de DARZALEX. Considere suspender DARZALEX para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de mielosupresión [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.

Reacciones relacionadas con la infusión

Interrumpa inmediatamente el uso de la infusión DARZALEX en caso de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado/severidad y controle los síntomas. El control de las reacciones relacionadas con la infusión puede requerir que se reduzca la tasa 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 tasa de infusión según los aumentos e intervalos clínicamente adecuados hasta la tasa máxima de 200 ml/hora (Tabla 6).
- Grado 3 (severas): 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 tasa de infusión según los aumentos e intervalos que se describen en la Tabla 6. Repita el procedimiento que se detalla anteriormente en caso de que los síntomas de Grado 3 reaparezcan. Suspenda de manera permanente DARZALEX si ocurriera una tercera reacción relacionada con la infusión de grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente mortal): suspenda de manera permanente la administración de DARZALEX.

2.5 Preparación y administración

Preparación

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 DARZALEX requerida y la cantidad de ampollas de DARZALEX necesarias según el peso corporal real del paciente.
- Verifique que la solución DARZALEX sea incolora o tenga un tono amarillo pálido. No la utilice si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.
- Quite una cantidad de inyección de cloruro de sodio al 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 DARZALEX y diluya hasta alcanzar la cantidad adecuada al incorporar a la bolsa/envase de infusión que contiene inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP según se especifica en la Tabla 6 [consulte Posología y forma de administración (2.2)]. 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 asepticas adecuadas. Deseche cualquier parte restante que haya quedado en la ampolla.
- Invierta con cuidado la bolsa/envase para mezclar la solución. No lo agite.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas translúcidas a blancas, debido a que daratumumab es una proteína. No la utilice si se observan partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.
- 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 luz ambiente. 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 y 46 °F) y protegida de la luz. No congelar.

Administración

- Si se almacena en el refrigerador, deje que la solución llegue a temperatura ambiente. Administre la solución diluida por infusión intravenosa mediante 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 como:

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 (p. ej., reacciones anafilácticas) a daratumumab o cualquiera de los componentes de la formulación [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones relacionadas con la infusión

DARZALEX puede causar reacciones relacionadas con la infusión severas o graves, incluso reacciones anafilácticas. En ensayos clínicos (monoterapia y combinación: N=2,066), las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 37 % de los pacientes con la infusión de la semana 1 (16 mg/kg), 2 % con la infusión de la semana 2 y acumulativamente 6 % con infusiones posteriores. Menos del 1 % de los pacientes tuvo una reacción relacionada con la infusión de grado 3/4 con la infusión de la semana 2 o posteriores. El tiempo medio del inicio de la reacción fue de 1.5 horas (rango: 0 a 73 horas). La incidencia de la modificación de la infusión debido a las reacciones fue del 36 %. Las duraciones medianas de las infusiones de 16 mg/kg para la semana 1, la semana 2 y las infusiones posteriores fueron de aproximadamente 7, 4 y 3 horas, respectivamente. Cerca de la totalidad de las reacciones ocurrieron

durante la infusión o entre las 4 horas posteriores a la finalización de la administración de DARZALEX. Antes de introducir medicamentos posinfusión en los ensayos clínicos, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrían hasta 48 horas después de la infusión.

Han ocurrido reacciones severas, 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)].

Quando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto de ASCT (CASSIOPEIA) durante una mediana de 3.75 meses (rango: 2.4 a 6.9 meses), tras el reinicio de DARZALEX, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión fue del 11 % para la primera infusión después de ASCT. La tasa de infusión/volumen de dilución utilizado al reiniciar fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción por ASCT. Las reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron al reiniciar DARZALEX después del ASCT fueron consistentes en términos de síntomas y gravedad (Grado 3 o 4: <1 %) con los informados en estudios previos en la semana 2 o infusiones posteriores.

En EQUULEUS, a los pacientes que reciben tratamiento combinado (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg en la semana 1 dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg el día 1 y el día 2, respectivamente. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado fue del 42 %, con un 36 % de los pacientes que experimentaron reacciones relacionadas con la infusión el día 1 de la semana 1, 4 % el día 2 de la semana 1 y 8 % con infusiones posteriores. El tiempo medio del inicio de la reacción fue de 1.8 horas (rango: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de las suspensiones de la infusión debido a las reacciones fue del 30 %. La duración mediana de las infusiones fue de 4.2 horas para el día 1 de la semana 1, 4.2 horas para el día 2 de la semana 1 y 3.4 horas para las infusiones posteriores.

Premedique a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Controle a los pacientes con frecuencia durante la infusión [consulte Posología y forma de administración (2.3)]. Interrumpa el uso de la infusión DARZALEX en caso de reacciones de cualquier grado de severidad y administre el tratamiento médico que sea necesario. Interrumpa permanentemente el tratamiento con DARZALEX si ocurre una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal (grado 4) y adopte las medidas de atención de emergencia 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 (2.4)].

Administre corticosteroides orales a todos los pacientes después de las infusiones de DARZALEX para reducir el riesgo de reacciones tardías relacionadas con la infusión [consulte Posología y forma de administración (2.3)]. Los pacientes que tienen antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos posinfusión adicionales para controlar las complicaciones respiratorias. Considere recetar broncodilatadores y corticosteroides inhalados de acción rápida y de acción prolongada en el caso de los pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica [consulte Posología y forma de administración (2.3)].

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 realice pruebas a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX [consulte Advertencias y precauciones (2.1)].

5.3 Neutropenia

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

Monitoree los conteos sanguíneos completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para terapias de antecedentes. Monitoree a los pacientes con neutropenia para ver que no tengan síntomas de infección. Considere suspender el tratamiento con DARZALEX hasta la recuperación de neutrófilos.

5.4 Trombocitopenia

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

Monitoree los conteos sanguíneos completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para terapias de antecedentes. Considere suspender el tratamiento con DARZALEX hasta la recuperación de plaquetas.

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.

5.6 Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, DARZALEX puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. DARZALEX puede provocar el agotamiento de las células inmunitarias fetales y una disminución de la densidad ósea. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con DARZALEX y durante 3 meses después de la última dosis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1 & 8.3)].

La combinación de DARZALEX con lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, porque lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar defectos de nacimiento y la muerte del feto. Consulte la información de prescripción de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

6 REACCIONES ADVERSAS

En otras partes del prospecto del producto se describen las siguientes reacciones adversas de importancia clínica:

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2,459 pacientes con mieloma múltiple, incluidos 2,303 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes de base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia. Según los datos de seguridad agrupados, las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron infección de las vías respiratorias superiores, neutropenia, reacciones relacionadas con la infusión, trombocitopenia, diarrea, estreñimiento, anemia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, edema periférico, náuseas, tos, pirexia, disnea y astenia.

Mieloma múltiple recién diagnosticado no elegible para trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona en MAIA [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 7 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y de 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para lenalidomida-dexametasona (Rd).

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

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

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

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

^a Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, traqueobronquitis

^c Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por pneumocystis jirovecii, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar

- ^d Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.
- ^e Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, inflamación periférica.
- ^f Disnea, disnea de esfuerzo.
- ^g Tos, tos productiva
- ^h Aumento de la presión arterial, hipertensión

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

Tabla 8: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en MAIA

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

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

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona
Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en ALCYONE [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y de 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para VMP.

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

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

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

Leyenda: D = daratumumab, VMP = bortezomib-melfalán-prednisona
^a Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis bacteriana, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis por estreptococos, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, traqueobronquitis, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior
^b Neumonía, infección pulmonar, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral y sepsis pulmonar

- ^c Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión
- ^d Edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica
- ^e Tos, tos productiva
- ^f Disnea, disnea de esfuerzo
- ^g Hipertensión, aumento de la presión arterial

Anormalidades de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento desde el inicio detalladas en la Tabla 10.

Tabla 10: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en ALCYONE

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

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

Mieloma múltiple recién diagnosticado elegible para trasplante autólogo de células madre

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)
Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en CASSIOPEIA [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 11 reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante. La duración mediana del tratamiento de inducción/ASCT/consolidación fue de 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para DVTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para VTd. Las reacciones adversas graves con el 2% de mayor incidencia en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (DVTd 2% frente a VTd <1%) y neumonía (DVTd 6% frente a VTd 4%).

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

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

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

- ^a Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.
- ^b Laringitis, laringitis viral, infección por metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior
- ^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus respiratorio sincitial, traqueobronquitis
- ^d Tos, tos productiva

Nota: Las toxicidades relacionadas con el laboratorio de hematología se excluyeron y se informaron por separado en la siguiente tabla.

Tabla 12: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en CASSIOPEIA

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

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

Mieloma múltiple con recaída o refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona en POLLUX [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 13 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y de 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para lenalidomida-dexametasona (Rd).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 49 % de los pacientes del grupo de DRd en comparación con el 42 % del grupo de Rd. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia superior al 2 % en el grupo de D-VMP comparadas con el grupo de VMP fueron neumonía (DRd 12 % frente a Rd 10 %), infección en el tracto respiratorio superior (DRd 7 % frente a Rd 4 %), gripe y pirexia (DRd 3 % frente a Rd 1 % para cada una).

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

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

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

^a Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección en el tracto respiratorio, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus sincitial, faringitis por estafilococos, amigdalitis, faringitis viral, sinusitis aguda, nasofaringitis, bronquiolitis, bronquitis viral, faringitis por estreptococos, traqueitis, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, bronquitis bacteriana, epiglotitis, laringitis viral, candidiasis orofaríngea, moniliasis respiratoria, rinitis viral, amigdalitis aguda, infección por rinovirus.

- ^b Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.
- ^c Tos, tos con expectoración, tos alérgica.
- ^d Disnea, disnea de esfuerzo.

Anormalidades de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento desde el inicio detalladas en la Tabla 14.

Tabla 14: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en POLLUX

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

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

Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona en CASTOR [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 15 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para daratumumab-ibortezomib-dexametasona (DVd) y de 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 42 % de los pacientes del grupo de DVd en comparación con el 34 % del 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 (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 15: Reacciones adversas informadas en el ≥10 % de los pacientes y con al menos una frecuencia del 5 % mayor en el grupo de DVd en CASTOR

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

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

^a Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.
^b Edema periférico, edema, edema generalizado, inflamación periférica

^c Infección en el tracto respiratorio superior, bronquitis, sinusitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, faringitis, infección en el tracto respiratorio, infección por metapneumovirus, traqueobronquitis, infección viral del tracto respiratorio superior, laringitis, infección por virus sincitial, 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

^d Tos, tos con expectoración, tos alérgica

^e Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento se detallan en la Tabla 16.

Tabla 16: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en CASTOR

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

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

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

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona dos veces por semana en CANDOR [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 17 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo carfilzomib-dexametasona (Kd).

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

La interrupción permanente de DARZALEX debido a una reacción adversa ocurrió en el 9 % de los pacientes. Entre las reacciones adversas (>1 %) que dieron como resultado la suspensión permanente de DARZALEX se incluyó la neumonía.

En el 18 % de los pacientes se produjeron reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron el día de la administración de cualquier dosis de DARZALEX o al día siguiente y el 12 % de los pacientes mostró reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron el día de la administración de la primera dosis de DARZALEX o al día siguiente.

Tabla 17: Reacciones adversas (≥1 %) en pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd) en CANDOR

Reacción adversa	DKd (N=308)		Kd (N=153)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Reacciones relacionadas con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1.9	15	0.7
Infecciones				
Infección en el tracto respiratorio superior ^c	40 ^g	7	29	3.3
Neumonía	18 ^g	13	12	9

Bronquitis	17	2.6	12	1.3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	32	3.9	14	0.7
Náuseas	18	0	13	0.7
Trastornos vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3.9	22	2.6
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	18	3.9	11	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	16	1.9	10	1.3

Leyenda: D = daratumumab; Kd = carfilzomib-dexametasona

^a La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un grupo de síntomas (incluso hipertensión, pirexia, erupción cutánea, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción cutánea, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema palpebral, insuficiencia renal, hinchazón de la cara) vinculados con reacciones a la infusión que se produjeron en el primer día después de la administración de DKd o Kd.

^b La fatiga incluye fatiga y astenia.

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

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

^e La anemia incluye anemia, disminución de hematocrito y disminución de hemoglobina.

^f La tos incluye tos productiva y tos.

^g Incluye reacciones adversas mortales.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia del <15 %

- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** neutropenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia febril
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos gastrointestinales:** vómitos, estreñimiento
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** edema periférico, astenia, escalofríos
- **Infecciones:** gripe, infección del tracto urinario, sepsis, shock séptico
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, artralgia, dolor musculoesquelético de pecho
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia, síndrome de encefalopatía posterior reversible
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastinales:** edema pulmonar
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito

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

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona una vez por semana en EQUULEUS [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 18 reflejan la exposición a DARZALEX durante una duración mediana del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses).

Se informaron reacciones adversas graves en el 48 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia fueron neumonía (4.7 %), infección del tracto respiratorio superior (4.7 %), carcinoma de células basales (4.7 %), gripe (3.5 %), deterioro general de la salud física (3.5 %) e hipercalcemia (3.5 %). Las reacciones adversas mortales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio ocurrieron en el 3.5 % de los pacientes que murieron por deterioro general de la salud física, insuficiencia multiorgánica secundaria a aspergilosis pulmonar y progreso de la enfermedad.

La interrupción permanente de DARZALEX debido a una reacción adversa ocurrió en el 8 % de los pacientes. No se produjeron reacciones adversas que dieran como resultado la suspensión permanente de DARZALEX en más de un paciente.

En el 44 % de los pacientes se produjeron reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron el día de la administración de cualquier dosis de DARZALEX o al día siguiente. En los casos en que se administró la primera dosis dividida de DARZALEX, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 36 % y 4 % de los pacientes en el primer y segundo día de administración de DARZALEX, respectivamente.

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

Reacción adversa	DKd (N=85)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacciones relacionadas con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1.2
Infecciones		
Infección en el tracto respiratorio ^g	53	3.5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Gripe	17	3.5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	42	1.2
Vómitos	40	1.2
Diarrea	38	2.4
Estreñimiento	17	0
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios		
Disnea	35	3.5
Tos ^h	33	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4.7
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	27	1.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en las extremidades	15	0

Leyenda: D = daratumumab; Kd = carfilzomib-dexametasona

- ^a La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
- ^b La anemia incluye anemia, disminución de hematocrito y disminución de hemoglobina.
- ^c La neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.
- ^d La linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.
- ^e La fatiga incluye fatiga y astenia.
- ^f La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión se basa en un grupo de síntomas (incluso hipertensión, pirexia, erupción cutánea, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, lesión renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción cutánea, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema palpebral, insuficiencia renal, hinchazón de la cara) vinculados con reacciones a la infusión que se produjeron en el primer día después de la administración de DKd.
- ^g La infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.
- ^h La tos incluye tos productiva y tos.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia del <15 %

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

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en combinación con pomalidomida y dexametasona en EQUULEUS [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Las reacciones adversas descritas en la Tabla 19 reflejan la exposición a DARZALEX, pomalidomida y dexametasona (DPd) durante una duración mediana del tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses).

La incidencia global de reacciones adversas graves fue del 49 %. Las reacciones adversas graves en el >5 % de los pacientes incluyeron neumonía (7 %). Las reacciones adversas produjeron el abandono del tratamiento en el 13 % de los pacientes.

Tabla 19: Reacciones adversas con incidencia del ≥10 % informadas en EQUULEUS

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

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

^a Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.

^b Edema, edema periférico, inflamación periférica

^c Amigdalitis aguda, bronquitis, laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior

^d Infección pulmonar, neumonía, neumonía por aspiración

^e Tos, tos productiva, tos alérgica

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías de análisis de laboratorio que empeoran durante el tratamiento se detallan en la Tabla 20.

Tabla 20: Anomalías de análisis de laboratorio hematológicos emergentes del tratamiento en EQUULEUS

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

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

Monoterapia

Se evaluó la seguridad de DARZALEX en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple con recaída o refractario en tres ensayos clínicos abiertos. Los pacientes recibieron DARZALEX 16 mg/kg. La duración mediana de la exposición fue de 3.3 meses (rango: 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 21. La tabla 22 describe las anomalías de laboratorio informadas de grado 3-4 a una tasa del ≥10 %.

Tabla 21: Reacciones adversas con incidencia del ≥10 % en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg

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

^a Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.

^b La neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

Tabla 22: Anormalidades de análisis de laboratorio emergentes del tratamiento de grado 3-4 (≥10 %)

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

Reactivación del virus 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 combinada, se notificó herpes zóster en el 2-5 % de los pacientes que recibieron DARZALEX.

Infecciones

Las infecciones de grado 3 o 4 se notificaron de la siguiente manera:

- Estudios de pacientes con recaída o refractarios: DVd: 21 % frente a Vd: 19 %; DRd: 27 % frente a Rd: 23 %; DPd: 28 %; DKd^a: 37 %, Kd^a: 29 %; DKd^b: 21 %
 - ^a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces por semana
 - ^b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez por semana
- Estudios de pacientes recién diagnosticados: D-VMP: 23 %, VMP: 15 %; DRd: 32 %, Rd: 23 %; DVTd: 22 %; VTd: 20 %.

La neumonía fue la infección grave más comúnmente informada (Grado 3 o 4) en los estudios. En estudios con control activo, se produjeron interrupciones del tratamiento debido a infecciones en el 1-4 % de los pacientes.

Las infecciones mortales (grado 5) se notificaron de la siguiente manera:

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

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

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se informó la reactivación del virus de la hepatitis B en menos del 1 % de los pacientes (incluidos los casos mortales) tratados con DARZALEX en ensayos clínicos.

6.2 Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de un anticuerpo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) 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 la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de daratumumab puede ser engañosa.

En los ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX como monoterapia o como tratamiento combinado, ninguno de los 111 pacientes con monoterapia evaluables y 2 de los 1,383 pacientes con tratamiento combinado evaluables, tuvieron un resultado positivo en el análisis de anticuerpos contra el daratumumab. Un paciente al que se administró DARZALEX como tratamiento combinado desarrolló anticuerpos neutralizantes transitorios contra el daratumumab. Sin embargo, esta evaluación es limitada para detectar anticuerpos 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 posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de daratumumab. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis

Infecciones: citomegalovirus, listeriosis

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de daratumumab en los análisis de laboratorio

Interferencia en las pruebas indirectas de antiglobulina (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une al CD38 en los glóbulos rojos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluidas las pruebas 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, suministre las unidades K negativas luego de descartar o de identificar los aloanticuerpos con glóbulos rojos tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, administre 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). Pueden ocurrir falsos positivos en los resultados de las evaluaciones SPE e IFE en pacientes con la proteína de mieloma tipo IgG kappa que impacta la evaluación inicial de las respuestas completas según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG). En pacientes con una respuesta parcial persistente muy buena, donde se sospecha una interferencia de daratumumab, considere usar un ensayo IFE específico de daratumumab aprobado por la FDA para distinguir el daratumumab de cualquier proteína M endógena restante 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

DARZALEX puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada. La evaluación de los riesgos asociados con los productos de daratumumab se basa en el mecanismo de acción y los datos de los modelos animales de anulación del antígeno CD38 diana [consulte Datos]. No hay datos disponibles sobre el uso de DARZALEX en mujeres embarazadas que permitan evaluar el riesgo asociado con el medicamento de defectos importantes de nacimiento, aborto espontáneo o resultados maternos y fetales adversos. No se han realizado estudios de reproducción en animales.

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 defectos de nacimiento, pérdidas 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.

La combinación de DARZALEX y lenalidomida, pomalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas, porque lenalidomida, pomalidomida y talidomida pueden causar defectos de nacimiento y la muerte del feto. La lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida solo están disponibles a través de un programa REMS. Consulte la información de prescripción de lenalidomida, pomalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas neonatales/del feto

Los anticuerpos monoclonales de la inmunoglobulina G1 (IgG1) se transfieren a través de la placenta. En función de este mecanismo de acción, DARZALEX puede provocar el agotamiento de las células inmunitarias CD38 positivas fetales y una 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 y se recuperó a los 5 meses de edad aproximadamente. Los datos de los estudios que utilizan modelos animales con inactivación de CD38 también sugieren la participación de CD38 en la regulación de las respuestas inmunitarias humorales (ratones), la tolerancia inmunológica fetal-materna (ratones) y el desarrollo embrionario temprano (ranas).

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de daratumumab en la leche materna, los efectos sobre los lactantes o los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la leche materna contiene inmunoglobulina G. Los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no se introducen en la circulación del recién nacido y del niño en cantidades importantes.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en el niño amamantado cuando DARZALEX se administra con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX. Consulte la información de prescripción de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para obtener más datos.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

DARZALEX puede causar daños en el feto si se suministra a una mujer embarazada [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Prueba de embarazo

Con la combinación de DARZALEX con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, consulte el prospecto de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para conocer los requisitos de pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad reproductiva.

Anticoncepción

Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con DARZALEX y durante 3 meses después de la última dosis. Además, consulte el prospecto de lenalidomida, pomalidomida o talidomida para obtener recomendaciones adicionales para la anticoncepción.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De los 2,459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38 % tenía de 65 a 74 años de edad y el 15 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes [consulte Reacciones adversas (6.1)]. Entre los pacientes con mieloma múltiple con recaída y refractario (n=1,213), las reacciones adversas graves que ocurrieron con más frecuencia en pacientes de 65 años o más fueron neumonía y sepsis. Dentro del grupo de DKd en CANDOR, se produjeron reacciones adversas mortales en el 14 % de los pacientes de 65 años o más en comparación con el 6 % en los pacientes menores de 65 años de edad. Entre los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que no son elegibles para un trasplante autólogo de células madre (n=710), la reacción adversa grave que ocurrió con más frecuencia en pacientes de 75 años de edad o más fue la neumonía.

11 DESCRIPCIÓN

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

DARZALEX® (daratumumab) inyección se suministra como una solución sin conservantes de apariencia incolora o con un tono amarillento pálido para uso intravenoso en ampollas de uso único. Su pH es de 5.5.

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, USP.

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, USP.

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 adherencia mediada por receptores, la señalización y la modulación de la actividad de la ciclase 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 regulatorias (CD38+ T_{regs}) y las células B (CD38+ B_{regs}).

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^{dim}) en la sangre periférica completa y en la médula ósea en el tratamiento con DARZALEX.

Relación exposición-respuesta

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

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

El área de daratumumab bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumenta más que proporcionalmente en un rango de dosis de 1 a 24 mg/kg (0.06 a 1.5 veces la dosis recomendada aprobada) como monoterapia o de 1 a 16 mg/kg (0.06 a 1 vez la dosis recomendada aprobada) como terapia combinada. Después de la administración de la dosis recomendada de DARZALEX como monoterapia o como tratamiento combinado, el valor de la concentración máxima sérica mediana (C_{máx}) al finalizar la dosificación semanal fue aproximadamente 2.7 veces a 3 veces más alto en comparación con la primera dosis. La concentración sérica mínima media ± desviación estándar (DE) (C_{mín}) 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 tratamiento combinado. La dosificación dividida de la primera dosis dio como resultado un perfil farmacocinético diferente en el primer día en comparación con la dosis única; sin embargo, se predijeron y observaron concentraciones similares de C_{máx} y C_{mín} después de la administración de la segunda dosis dividida en el día 2 de la semana 1. Cuando se administró DARZALEX como monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanzó aproximadamente a los 5 meses del período de dosificación de cada 4 semanas (en la infusión 21). En el estado estacionario, la tasa de acumulación mediana ± DE de daratumumab para C_{máx} fue de 1.6 ± 0.5.

Distribución

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

Eliminación

La depuración de daratumumab disminuyó con el incremento de las dosis y con múltiples dosis. La depuración lineal mediana ± DE se estimó en 171.4 ± 95.3 ml/día y la vida mediana terminal estimada mediana ± DE asociada con la depuración lineal fue de 18 ± 9 días después de la administración de la dosis recomendada aprobada de DARZALEX como monoterapia. La vida mediana terminal fue similar cuando se administró DARZALEX como tratamiento combinada.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicas significativas en la farmacocinética de daratumumab como monoterapia o como tratamiento combinado sobre la base del sexo, la edad (de 31 a 93 años), insuficiencia hepática leve [bilirrubina total 1 a 1.5 veces el límite superior de lo normal (ULN) 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 (CLcr) 15 a 89 ml-min]. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 veces ULN y cualquier AST) sobre la farmacocinética de daratumumab.

Peso corporal

El volumen central de distribución y depuración de daratumumab se incrementó con el aumento del peso corporal.

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 Mieloma múltiple recién diagnosticado

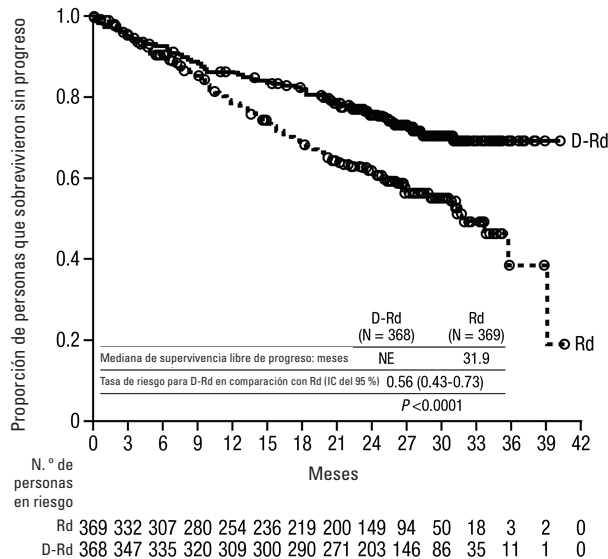
Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona en pacientes no elegibles para el trasplante autólogo de células madre

MAIA (NCT02252172), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona de baja dosis (DRd) con el tratamiento de lenalidomida y dexametasona de baja dosis (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante autólogo de células madre. 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 un índice de masa corporal [IMC]<18.5). En los días de infusión de DARZALEX, se administró la dosis de dexametasona como medicamento preinfusión. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta que el progreso de la enfermedad o la toxicidad fueran inaceptables.

Se aleatorizó un total de 737 pacientes: 368 al grupo de DRd y 369 al grupo de Rd. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. La mediana de edad fue de 73 años (rango: 45 a 90) años, con un 44 % de los pacientes de ≥75 años. La mayoría eran blancos (92 %), hombres (52 %), el 34 % tenía una puntuación de rendimiento del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, el 50 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 1 y el 17 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de ≥2. El veintisiete por ciento tenía ISS en estadio I, el 43 % tenía ISS en estadio II y el 29 % tenía ISS en estadio 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).

MAIA demostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (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 31.9 meses en el grupo de Rd (tasa de riesgo [HR]=0.56; IC del 95 %: 0.43-0.73; p<0.0001), lo que representa una reducción del 44 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de PFS en MAIA



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

Tabla 23: Resultados de eficacia adicionales de MAIA^a

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

DRd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd = lenalidomida-dexametasona; MRD = enfermedad residual mínima; CI = intervalo de confianza

^a En función de la población con intención de tratamiento
^b Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel
^c Basado en un umbral de 10⁻⁵ usando un ensayo de secuenciación de próxima generación (clonoSEQ).
^d Valor p de la prueba exacta de Fisher

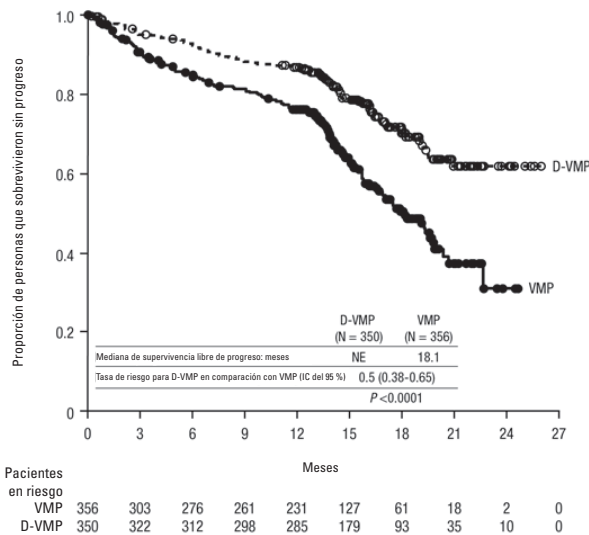
En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 1.05 meses (rango: 0.2 a 12.1 meses) en el grupo de DRd y 1.05 meses (rango: 0.3 a 15.3 meses) en el grupo Rd. La duración de respuesta mediana no se había alcanzado en el grupo de DRd y fue 34.7 meses (IC del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

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no elegibles para trasplante autólogo de células madre
 ALCYONE (NCT02195479, un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante autólogo de células madre. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1.3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 para el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguida administraciones de una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Se administraron melfalán 9 mg/m² y prednisona 60 mg/m² por vía oral en los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). Se continuó el tratamiento con DARZALEX hasta que el progreso de la enfermedad o la toxicidad fueran inaceptables.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 al grupo de D-VMP y 356 al grupo de VMP. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. La mediana de edad fue de 71 años (rango: 45 a 93), con un 30 % de los pacientes de ≥75 años de edad. La mayoría eran blancos (85 %), hombres (54 %), el 25 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 0, el 50 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 1 y el 25 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 2. Diecinueve por ciento de los pacientes tenían ISS en estadio I, 42 % tenían ISS en estadio II y 38 % tenían ISS en estadio III. La eficacia se evaluó mediante PFS según los criterios IMWG y la supervivencia general (OS).

ALCYONE demostró una mejora en la PFS en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP (HR=0.50; 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. Después de un seguimiento medio de 40 meses, la mediana de SLP fue de 36.4 meses (IC del 95 %: 32.1, 45.9) en el grupo de D-VMP y 19.3 meses (IC del 95 %: 18.0, 20.4) en el grupo VMP.

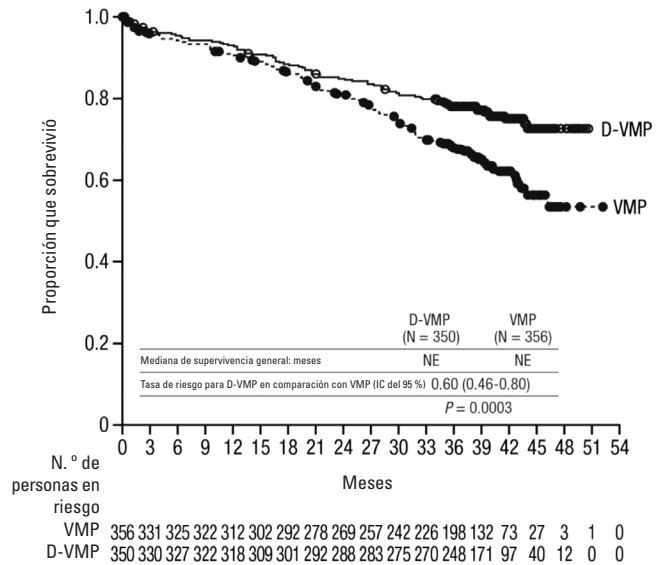
Figura 2: Curva Kaplan-Meier de PFS en ALCYONE^a



^a Seguimiento medio de PFS de 16.5 meses

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

Figura 3: Curva Kaplan-Meier de OS en ALCYONE



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

Tabla 24: Resultados de eficacia adicionales de ALCYONE

	D-VMP (N=350)	VMP (N=356)
Respuesta general (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	318 (90.9 %)	263 (73.9 %)
Valor p ^b	<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 %)
Tasa de negatividad de MRD ^{a, c} n(%)	78 (22.3 %)	22 (6.2 %)
IC del 95 % (%)	(18.0, 27.0)	(3.9, 9.2)
valor p ^d	<0.0001	
Tasa de negatividad de MRD en pacientes con CR o mejor ^c		
Número de pacientes con CR o mejor	N=149	N=87
Tasa de negatividad de MRD, 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 residual mínima; IC = intervalo de confianza

^a En función de la población con intención de tratamiento

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

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵ usando un ensayo de secuenciación de próxima generación (clonoSEQ).

^d Valor p de la prueba exacta de Fisher

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

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

CASSIOPEIA (NCT02541383), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, comparó el tratamiento de inducción y consolidación con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT. La fase de consolidación del tratamiento comenzó un mínimo de 30 días después del ASCT, cuando el paciente se había recuperado lo suficiente y el injerto estaba completo. El ensayo se limitó a pacientes de 65 años de edad o menos. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea (SC) o inyección intravenosa (IV) a una dosis de 1.3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción de 28 días (4 semanas) (ciclos 1-4) y dos ciclos de consolidación (ciclos 5 y 6) posteriores al ASCT después del ciclo 4. La talidomida se administró por vía oral a 100 mg diarios durante los

seis ciclos de bortezomib. Se administró dexametasona (oral o intravenosa) en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, dosis de 40 mg los días 1-2 y en dosis de 20 mg los días de dosificación posteriores (días 8, 9, 15, 16) de los Ciclos 3-4. Se administró dexametasona 20 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6. En los días de infusión de DARZALEX, se administró la dosis de dexametasona por vía intravenosa como medicamento preinfusión.

Se aleatorizó un total de 1,085 pacientes: 543 al grupo de DVTd y 542 al grupo de VTd. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad de los dos grupos fueron similares. La media de edad fue de 58 años (rango: 22 a 65 años). La mayoría de los pacientes eran blancos (59 %), el 48 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 0, el 42 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 1 y el 10 % tenía una puntuación de rendimiento ECOG de 2. Cuarenta por ciento de los pacientes tenían ISS en estadio I, el 45 % tenían ISS en estadio II y el 15 % tenían ISS en estadio III.

La eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta completa estricta (sCR) en el día 100 después del trasplante, la tasa de respuesta completa (CR) en el día 100 después del trasplante y la supervivencia libre de progresión (PFS).

Tabla 25: Resultados de eficacia de CASSIOPEIA en el día 100 postrasplante

	DVTd (N=543)	VTd (N=542)
Respuesta general (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) ^a	503 (92.6 %)	487 (89.9 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	157 (28.9 %)	110 (20.3 %)
Valor p ^b	0.0010	
Respuesta completa (CR)	54 (9.9 %)	31 (5.7 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	242 (44.6 %)	282 (52.0 %)
Respuesta parcial (PR)	50 (9.2 %)	64 (11.8 %)

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

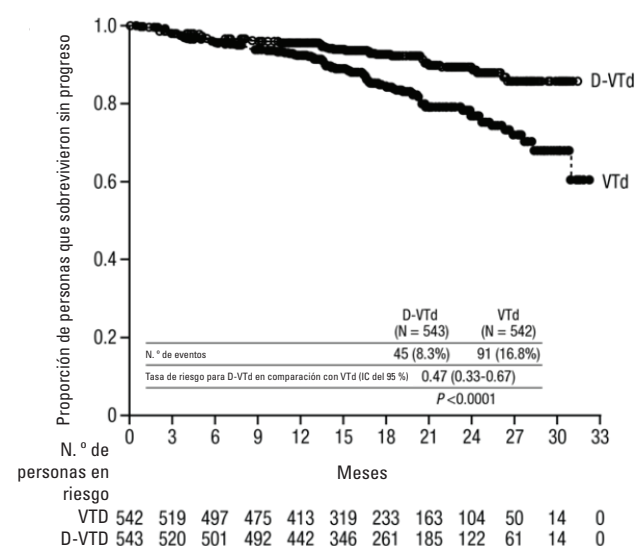
VTd = bortezomib-talidomida-dexametasona

^a En función de la población con intención de tratamiento

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

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

Figura 4: Curva Kaplan-Meier de PFS en CASSIOPEIA^a



^a basado en un análisis provisional y se traspasó el límite de PFS.

14.2 Mieloma múltiple con recaída o refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

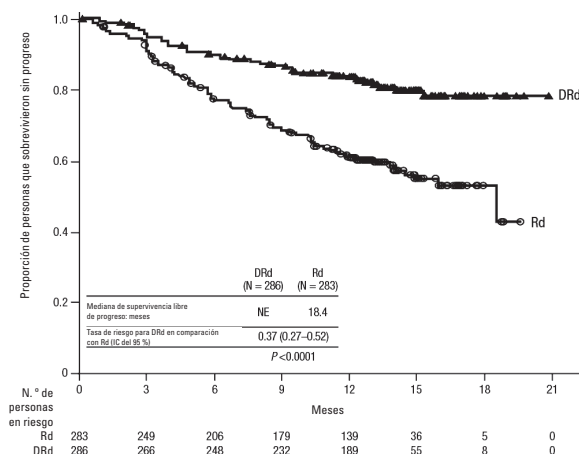
POLLUX (NCT02076009), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona de baja dosis (DRd) con el tratamiento de lenalidomida y dexametasona de baja dosis (Rd) en pacientes con mieloma múltiple que habían 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 de edad 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 administra 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 % blancos, 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 PFS según los criterios IMWG.

POLLUX demostró una mejora en la PFS en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd (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. Después de un seguimiento medio de 55 meses, la PFS mediana fue de 45.0 meses (IC del 95 %: 34.1, 53.9) en el grupo de DRd y de 17.5 meses (IC del 95 %: 13.9, 20.8) en el grupo de Rd.

Figura 5: Curva Kaplan-Meier de PFS en POLLUX^a



^a Seguimiento medio de PFS de 13.5 meses

Los resultados de eficacia adicionales de POLLUX se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26: Resultados de eficacia adicionales de POLLUX^a

	DRd (N=286)	DRd (N=283)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR)	261 (91.3 %)	211 (74.6 %)
Valor p ^b	<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

^a En función de la población con intención de tratamiento

^b 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.

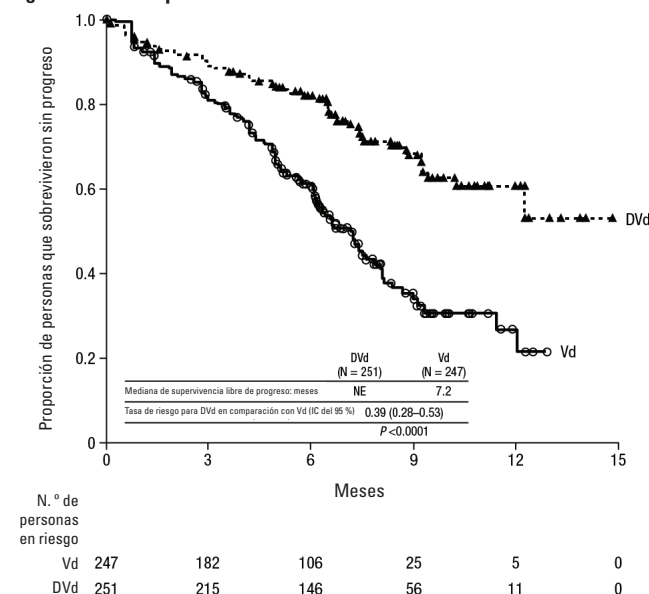
Tratamiento combinado con bortezomib y dexametasona

CASTOR (NCT02136134), un ensayo abierto, aleatorizado y con control activo de fase 3, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DvD) con el tratamiento de bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento anterior. El bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa de 1.3 mg/m² 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 tres semanas del ciclo de bortezomib) o a 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 % tenían ≥75 años, el 57 % eran hombres, el 87 % blancos, 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 PFS según los criterios IMWG.

CASTOR demostró una mejora en la PFS en el grupo de DvD en comparación con el grupo de Vd (HR = 0.39; IC del 95 %: 0.28, 0.53; p<0.0001), lo que representa una reducción del 61 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte para pacientes tratados con DvD en comparación con Vd. Después de un seguimiento medio de 50 meses, la PFS mediana fue de 16.7 meses (IC del 95 %: 13.1, 19.4) en el grupo de DvD y de 7.1 meses (IC del 95 %: 6.2, 7.7) en el grupo de Vd.

Figura 6: Curva Kaplan-Meier de PFS en CASTOR^a



^a Seguimiento medio de PFS de 7.4 meses

Los resultados de eficacia adicionales de CASTOR se presentan en la Tabla 27 a continuación.

Tabla 27: Resultados de eficacia adicionales de CASTOR^a

	DvD (N=251)	Vd (N=247)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR)	199 (79.3 %)	148 (59.9 %)
Valor p ^b	<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

^a En función de la población con intención de tratamiento

^b 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 carfilzomib y dexametasona dos veces por semana (20/56 mg/m²)

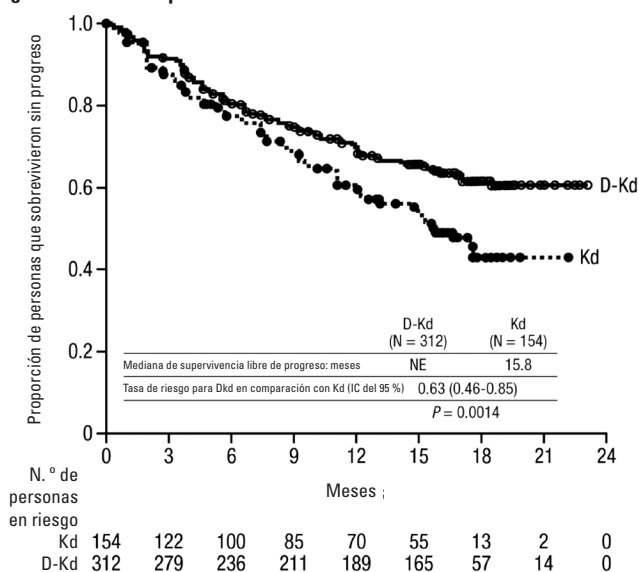
CANDOR (NCT03158688) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y abierto que evaluó la combinación de DARZALEX con carfilzomib y dexametasona (DKd) dos veces por semana en comparación con carfilzomib y dexametasona (Kd) dos veces por semana en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que habían recibido como mínimo de 1 a 3 tratamientos anteriores. Los pacientes con las siguientes afecciones fueron excluidos del ensayo: asma persistente moderada o grave conocida en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica conocida (EPOC) con un FEV1 del <50 % de la insuficiencia cardíaca congestiva normal y activa prevista. La aleatorización se estratificó según el ISS (estadio 1 o 2 frente a estadio 3) en la evaluación, exposición previa al inhibidor del proteasoma (sí frente a no), número de tratamientos anteriores (1 frente a ≥2) o terapia de anticuerpos con antígeno de diferenciación de racimo anterior 38 (CD38) (sí frente a no).

DARZALEX se administró por vía intravenosa a una dosis de 8 mg/kg en el ciclo 1 los días 1 y 2. En adelante, DARZALEX se administró por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg los días 8, 15 y 22 del ciclo 1; los días 1, 8, 15 y 22 de ciclo 2; los días 1 y 15 de los ciclos 3 a 6 y el día 1 de cada ciclo de 28 días hasta el progreso de la enfermedad. Carfilzomib se administró por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m² en los días 1 y 2 del ciclo 1; a una dosis de 56 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1 y a una dosis de 56 mg/m² en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en adelante. Se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y luego 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Para los pacientes de >75 años de edad con una dosis reducida de 20 mg de dexametasona, se administró la dosis total de 20 mg como medicamento previo a la infusión de DARZALEX, cuando se administró DARZALEX. En los demás casos, la dosis de dexametasona se dividió entre los días en que se administró carfilzomib en ambos grupos del estudio. 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 466 pacientes, 312 de ellos al grupo de DKd y 154 al grupo de Kd. Las características iniciales demográficas y de la enfermedad fueron similares en los dos grupos. La mediana de edad fue de 64 años (rango de 29 a 84 años), el 9 % de los pacientes tenían ≥75 años, el 58 % eran hombres; el 79 % blancos, el 14 % asiáticos y el 2 % negros. Los pacientes habían recibido un promedio de 2 tratamientos anteriores y el 58 % de los pacientes habían sido sometidos previamente a un trasplante autólogo de células madre (ASCT). La mayoría de los pacientes (92 %) recibió un PI previo y el 34 % de ellos tuvo resistencia al régimen con PI. El cuarenta y dos por ciento (42 %) de los pacientes habían recibido previamente lenalidomida y de ellos, el 33 % tuvo resistencia al régimen con lenalidomida.

La eficacia se midió mediante evaluación IRC de PFS según los criterios de respuesta IMWG. Los resultados de eficacia se muestran en la Figura 7. CANDOR demostró una mejora en la PFS en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd; la PFS mediana no se había alcanzado en el grupo de DKd y fue de 15.8 meses en el grupo de Kd (tasa de riesgo [HR] = 0.63; IC del 95 %: 0.46, 0.85; p = 0.0014), lo que representa una reducción del 37 % en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte para pacientes tratados con DKd en comparación con Kd.

Figura 7: Curva Kaplan-Meier de PFS en CANDOR



Los resultados de eficacia adicionales de CANDOR se presentan en la Tabla 28.

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

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

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

a Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel estratificada

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

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

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

EQUULEUS (NCT01998971) fue un ensayo abierto de múltiples cohortes que evaluó la combinación de DARZALEX con carfilzomib y dexametasona una vez por semana en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que habían recibido como mínimo de 1 a 3 tratamientos anteriores. Los pacientes con las siguientes afecciones fueron excluidos del ensayo: asma persistente moderada o grave conocida en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica conocida (EPOC) con un FEV1 del <50 % de la insuficiencia cardíaca congestiva normal y activa prevista (definida como clase III-IV de la New York Heart Association).

A diez pacientes se les administró DARZALEX a una dosis de 16 mg/kg por vía intravenosa en el día 1 del ciclo 1 y al resto de los pacientes se les administró DARZALEX en una dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa en los días 1 y 2 del ciclo 1. Posteriormente, DARZALEX se administró por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg en los días 8, 15 y 22 del ciclo 1; en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; en los días 1 y 15 de los ciclos 3 a 6 y después el día 1 de los ciclos restantes de cada ciclo de 28 días. Carfilzomib se administró por vía intravenosa una vez a la semana a una dosis de 20 mg/m² en el día 1 del ciclo 1 y se aumentó a dosis de 70 mg/m² en los días 8 y 15 del ciclo 1 y en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo subsiguiente de 28 días. En los ciclos 1 y 2, se administró dexametasona

20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23; en los ciclos 3 a 6, se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 15 y 16 y a una dosis de 40 mg los días 8 y 22; y en los ciclos 7 y posteriores, se administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1 y 2 y a una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22. Para los pacientes >75 años de edad, se administró dexametasona 20 mg por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. El tratamiento continuó hasta que se produjo un progreso de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

El ensayo EQUULEUS estuvo integrado por 85 pacientes. La media de edad de los pacientes fue de 66 años (rango: 38 a 85 años) con 9 % de pacientes de ≥75 años de edad; el 54 % eran hombres, el 80 % eran blancos, el 3.5 % negros y el 3.5 % asiáticos. Los pacientes que participaron en el estudio habían recibido una media de 2 tratamientos anteriores. El setenta y tres (73 %) de los pacientes había recibido previamente un ASCT. Todos los pacientes recibieron previamente bortezomib y el 95 % de los pacientes recibieron antes lenalidomida. El cincuenta y nueve por ciento (59 %) de los pacientes tuvo resistencia a lenalidomida y el 29 % de los pacientes tuvo resistencia a un PI y a IMiD.

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

Tabla 29: Resultados de eficacia de EQUULEUS

	N=85
Tasa de respuesta general (ORR)	69 (81 %)
IC del 95 % (%)	(71, 89)
Respuesta completa estricta (sCR)	18 (21 %)
Respuesta completa (CR)	12 (14 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	28 (33 %)
Respuesta parcial (PR)	11 (13 %)

ORR = sCR+CR+VGPR+PR

IC = intervalo de confianza

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

EQUULEUS (NCT01998971) fue un ensayo abierto en el que 103 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido PI previo y un agente inmunomodulador recibieron 16 mg/kg de DARZALEX en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas hasta el progreso de la enfermedad. Se administró pomalidomida (4 mg una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dosis bajas de dexametasona oral o intravenosa de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para pacientes de >75 años o un índice de masa corporal [IMC] de <18.5). En los días de infusión de DARZALEX, se administraron 20 mg de dexametasona como un medicamento preinfusión y el resto se administra 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 de los pacientes fue de 64 años (rango: 35 a 86 años) con el 8 % de pacientes de ≥75 años. Los pacientes que participaron en el estudio habían recibido una mediana de 4 tratamientos anteriores. El setenta y cuatro (74 %) de los pacientes había recibido previamente un ASCT. El noventa y ocho por ciento (98 %) de los pacientes recibieron tratamiento previo con bortezomib y el 33 % recibió previamente carfilzomib. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con lenalidomida, con el 98 % de los pacientes tratados previamente con la combinación de bortezomib y lenalidomida. El ochenta y nueve por ciento (89 %) de los pacientes tuvieron resistencia a lenalidomida y 71 % a bortezomib; el 64 % de los pacientes mostró resistencia a bortezomib y lenalidomida.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa de respuesta general determinada por el Comité Independiente de Revisión usando los criterios IMWG (consulte la Tabla 30).

Tabla 30: 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: 0.9 a 2.8 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 13.6 meses (rango: 0.9+ a 14.6+ meses).

Monoterapia

SIRIUS (NCT01985126) fue un ensayo abierto que evaluó la monoterapia con DARZALEX en pacientes con mieloma múltiple recurrente o refractario que han recibido al menos 3 tratamientos anteriores con un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador o para aquellos pacientes que tienen doble resistencia a un inhibidor del proteasoma y a un agente inmunomodulador. Se administró DARZALEX 16 mg/ kg 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 mediana de edad de los pacientes fue de 63.5 años (rango: 31 a 84 años), el 49 % eran hombres y el 79 % eran blancos. 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 habían tenido resistencia a la última línea de tratamiento, el 95 % había tenido resistencia al inhibidor del proteasoma (PI) 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 31).

Tabla 31: Resultados de eficacia para SIRIUS

	N=106
Tasa de respuesta general (ORR)	31 (29.2 %)
IC del 95 % (%)	(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 han 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 mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 44 a 76 años), el 64 % eran hombres y el 76 % eran blancos. 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 %), pomalidomida (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 del proteasoma (PI) y al agente inmunomodulador y el 60 % había tenido resistencia a los agentes alquilantes.

La tasa de respuesta general fue del 36 % (95 % IC: 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, et al., 2015, Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing, *Transfusion*, 55:1545-1554 (accessible at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13069/epdf>).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Forma de suministro

DARZALEX® es una solución de apariencia incolora a amarillo pálido, sin conservantes, para infusión intravenosa, que se suministra como:

NDC 57894-502-05 contiene una ampolla de 100 mg/5 ml de una dosis

NDC 57894-502-20 contiene una ampolla 400 mg/20 ml de una dosis

Almacenamiento y estabilidad

Conservar 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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

Aconseje a los pacientes que soliciten atención médica inmediata en caso de cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones relacionadas con 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)].

Neutropenia

Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen fiebre [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Trombocitopenia

Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si notan signos de hematomas o hemorragia [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Interferencia con análisis de laboratorio

Indique a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica, incluido el personal en los centros de transfusión de sangre, acerca del uso de DARZALEX, en caso de una transfusión planificada [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Indique 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)].

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Indique 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 podría hacer que el virus de la hepatitis B se active nuevamente [consulte *Reacciones adversas* (6.1)].

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible peligro para el feto. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6) y *Uso en Poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con DARZALEX y durante como mínimo 3 meses después de la última dosis [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

Informe a las pacientes que la lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida tienen el potencial de causar daño fetal y tienen requisitos específicos con respecto a la anticoncepción, las pruebas de embarazo, la donación de sangre y esperma y la transmisión en el esperma. La lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida solo están disponibles a través de un programa REMS [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

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

© 2015-2020 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
DARZALEX®
(daratumumab)
inyección para uso intravenoso

¿Qué es DARZALEX?

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

- en combinación con los medicamentos lenalidomida y dexametasona en personas con mieloma múltiple recién diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que usa sus propias células madre (autotrasplante de células madre) y en personas que han recibido al menos un medicamento anterior para tratar el mieloma múltiple;
- en combinación con los medicamentos bortezomib, melfalán y prednisona, en personas con mieloma múltiple recién diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que utiliza sus propias células madre (autotrasplante de células madre);
- en combinación con los medicamentos bortezomib, talidomida y dexametasona, en personas recién diagnosticadas que no sean elegibles para recibir un tipo de trasplante de células madre que utiliza sus propias células madre (autotrasplante de células madre);
- en combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona, en personas que han recibido al menos un medicamento anterior para tratar el mieloma múltiple;
- en combinación con los medicamentos carfilzomib y dexametasona, en personas que han recibido como mínimo de uno a tres medicamentos previos para tratar el mieloma múltiple;
- en combinación con los medicamentos pomalidomida y dexametasona en personas que han recibido como mínimo dos medicamentos anteriores para tratar el mieloma múltiple, entre los que se incluye la lenalidomida y un inhibidor del proteasoma;
- solo, en personas que han recibido al menos tres medicamentos anteriores, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, o que no respondieron a un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador.

Se desconoce si DARZALEX es seguro y efectivo en niños.

No tome DARZALEX:

- si tiene antecedentes de una reacción alérgica grave al daratumumab o a cualquiera de los ingredientes de DARZALEX. Consulte al final de este prospecto la lista completa de 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).
- Ha tenido alguna vez o podría tener una infección por hepatitis B, ya que DARZALEX podría hacer que el virus de la hepatitis B se vuelva a activar. Su proveedor de atención médica lo examinará para detectar signos de esta infección antes, durante y por algún tiempo después del tratamiento con DARZALEX. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si el cansancio empeora o la piel o la parte blanca de los ojos se ponen amarillentos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX puede dañar a su bebé nonato. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con DARZALEX.
 - Las mujeres con capacidad de reproducción deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (control de la natalidad) 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.
 - Antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX en combinación con lenalidomida, pomalidomida o talidomida, las mujeres y los hombres deben estar de acuerdo con las instrucciones del programa REMS de lenalidomida, pomalidomida o talidomida.
 - El REMS de lenalidomida, pomalidomida y talidomida tiene más información sobre métodos efectivos de control de la natalidad, pruebas de embarazo y donación de sangre para mujeres que pueden quedar embarazadas.
 - Para los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas, hay información en el REMS de lenalidomida, pomalidomida y talidomida sobre la donación de esperma y cómo la lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida pueden pasar al semen humano.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si DARZALEX se traspasa a través de la leche materna.

Hable con 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 recibirá DARZALEX?

- DARZALEX puede administrarse solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.
- El proveedor de atención médica le administrará DARZALEX mediante una infusión intravenosa (IV) en una 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 y después de cada dosis de DARZALEX para ayudar a reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión.
- Si falta a alguna cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX?

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

- **Reacciones relacionadas con la infusión.** Las reacciones relacionadas con la infusión son frecuentes con DARZALEX y pueden ser severas o graves. Su proveedor de atención médica puede suspender temporalmente su infusión o detener por completo el tratamiento con DARZALEX si usted presenta reacciones relacionadas con la infusión. Busque asistencia médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas:
 - falta de aire o dificultad para respirar
 - mareos o aturdimiento (hipotensión)
 - tos
 - sibilancia
 - opresión en la garganta
 - congestión o goteo nasal
 - dolor de cabeza
 - picazón
 - náuseas
 - vómitos
 - escalofríos
 - fiebre
- **Cambios en los análisis de sangre.** DARZALEX puede afectar los resultados de los análisis 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 análisis 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 recuento de células sanguíneas.** DARZALEX puede disminuir el recuento de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones y las células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan en la coagulación de la sangre. Su proveedor de atención médica controlará sus recuentos de células sanguíneas 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
- náuseas
- diarrea
- dificultad para respirar
- sentimiento de debilidad
- fiebre
- tos
- síntomas de resfrío (infección en el tracto respiratorio superior)
- daño en los nervios que causa hormigueo, adormecimiento o dolor
- hinchazón de las manos, los tobillos o los pies
- estreñimiento

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 que le brinde 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 propósitos diferentes de los que figuran en la lista del 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.