

**DARZALEX<sup>®</sup>**  
**DARATUMUMAB 100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml**  
**Solución concentrada para infusión**

Vía intravenosa

## COMPOSICIÓN

Cada vial de uso único de 5 ml contiene: Daratumumab 100 mg

Excipientes: Ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato (20) y agua para inyectables.

Cada vial de uso único de 20 ml contiene: Daratumumab 400 mg

Excipientes: Ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato (20) y agua para inyectables.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC24.

## INDICACIONES

DARZALEX<sup>®</sup> está indicado:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 $\kappa$  que se une a la proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple, así como en otros tipos celulares y tejidos a diversos niveles. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como adhesión mediada por receptores, transducción de señales y actividad enzimática.

Daratumumab ha demostrado que inhibe potentemente el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales mediada inmunológicamente. Estos estudios sugieren que daratumumab puede inducir lisis de células tumorales mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T<sub>regs</sub>) y células B reguladoras (CD38+B<sub>regs</sub>) que disminuyen por lisis celular mediada por daratumumab. También se sabe que los linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) expresan CD38 en función de la fase de desarrollo y del nivel de activación. Se observaron aumentos significativos en los recuentos absolutos de linfocitos T CD4+ y CD8+ y en los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab. Además, se constató por secuenciación de ADN de receptores de linfocitos T que la clonalidad de los linfocitos T aumentaba con el tratamiento con daratumumab, lo que indica efectos inmunomoduladores que podrían contribuir a la respuesta clínica.

Daratumumab induce la apoptosis *in vitro* tras entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además, daratumumab modula la actividad enzimática de la proteína CD38, inhibiendo la actividad de la enzima ciclasa y estimulando la actividad de la enzima hidrolasa. No se conoce bien el significado de estos efectos *in vitro* en el marco clínico ni las implicaciones sobre el crecimiento del tumor.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Recuento de linfocitos citolíticos naturales (células NK) y de linfocitos T*

Se sabe que las células NK expresan niveles altos de CD38 y que son susceptibles a la citólisis mediada por daratumumab. Con el tratamiento con daratumumab se observó una disminución de los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y activadas (CD16+CD56<sup>dim</sup>) en sangre periférica y en la médula ósea. Sin embargo, los niveles basales de células NK no mostraron una asociación con la respuesta clínica.

#### Inmunogenicidad

En los pacientes tratados con daratumumab intravenoso en ensayos clínicos, menos del 1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab emergentes por el tratamiento.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico*

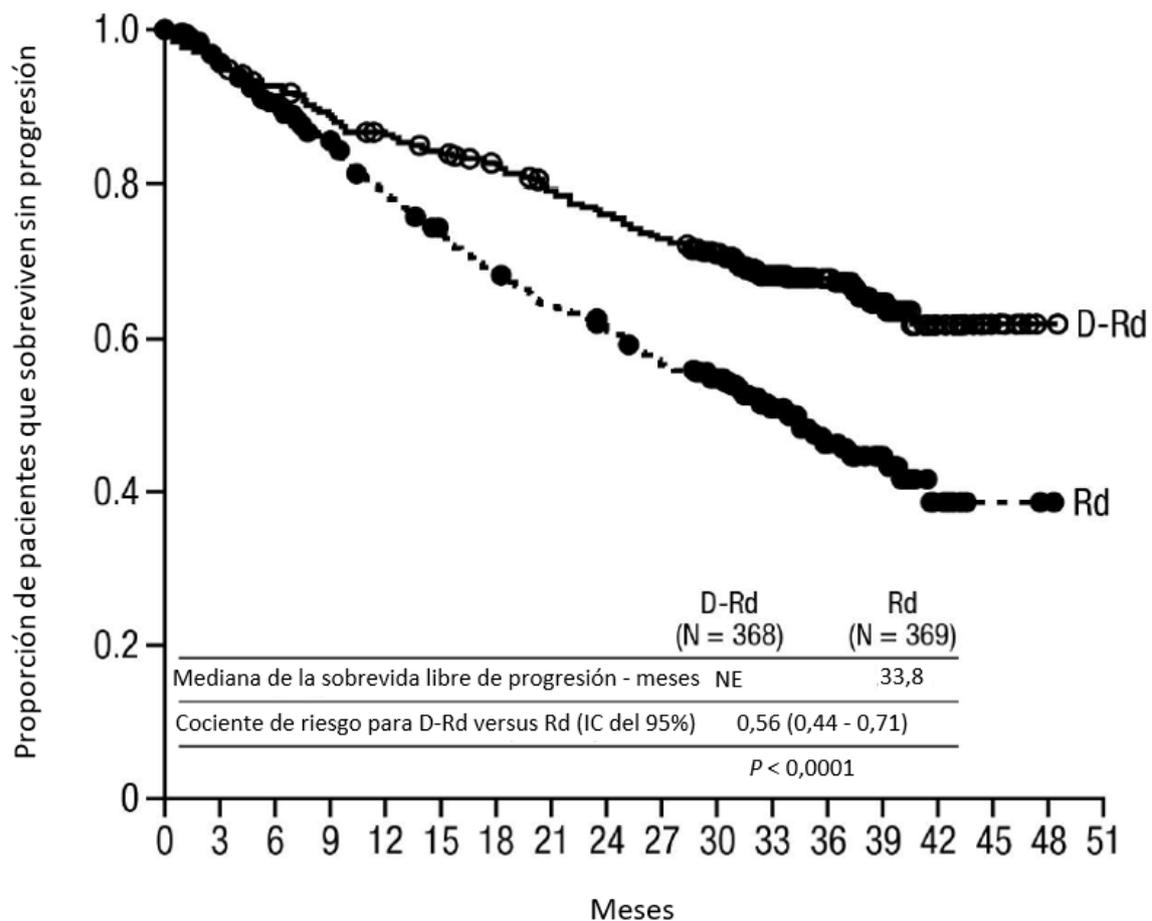
Tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de células madres:

En el estudio MMY3008, un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los Días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas oral o intravenosa a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años o con un índice de masa corporal [IMC] <18,5). En los días de infusión de DARZALEX<sup>®</sup>, la dosis de dexametasona se administró como medicación previa a la infusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del medicamento. El tratamiento se mantuvo en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 737 pacientes: 368 al grupo de DRd y 369 al grupo de Rd. Las características demográficas basales y las características de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 73 años (rango: 45-90) y el 44% de los pacientes tenían  $\geq 75$  años. La mayoría eran de raza blanca (92%), varones (52%), el 34% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), el 49,5% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 17% tenían una puntuación funcional ECOG  $\geq 2$ . El 27% tenían un estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 43% tenían un estadio ISS II y el 29% tenían un estadio ISS III. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

El estudio MMY3008 mostró una mejoría de la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de DRd y era de 31,9 meses en el grupo de Rd (hazard ratio [HR]=0,56; IC del 95%: 0,43; 0,73;  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 44% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd. Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado aproximadamente 9 meses después del punto de corte de los datos clínicos original, siguió mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo de DRd y era de 33,8 meses en el grupo de Rd (HR=0,56; IC del 95%: 0,44, 0,71;  $p < 0,0001$ ).

**Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3008**



N° en riesgo

Rd	369	333	307	280	254	236	219	204	194	177	161	113	64	33	10	2	1	0
D-Rd	368	347	335	320	309	300	290	276	266	256	233	174	131	70	24	7	1	0

A continuación en la tabla 1 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3008.

**Tabla 1: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3008<sup>a</sup>**

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) <sup>a</sup>	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de p <sup>b</sup>	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	112 (30,4%)	46 (12,5%)
Respuesta completa (RC)	63 (17,1%)	46 (12,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	117 (31,8%)	104 (28,2%)
Respuesta parcial (RP)	50 (13,6%)	104 (28,2%)
RC o mejor (RCe + RC)	175 (47,6%)	92 (24,9%)
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,0001	
Tasa de EMR negativa <sup>a,c</sup> n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC del 95% <sup>d</sup>	4,04 (2,55; 6,39)	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001	

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

- <sup>a</sup> Basado en la población por intención de tratar.
- <sup>b</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- <sup>c</sup> Basado en un umbral de  $10^{-5}$
- <sup>d</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio para las tablas no estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para DRd.
- <sup>e</sup> El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

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

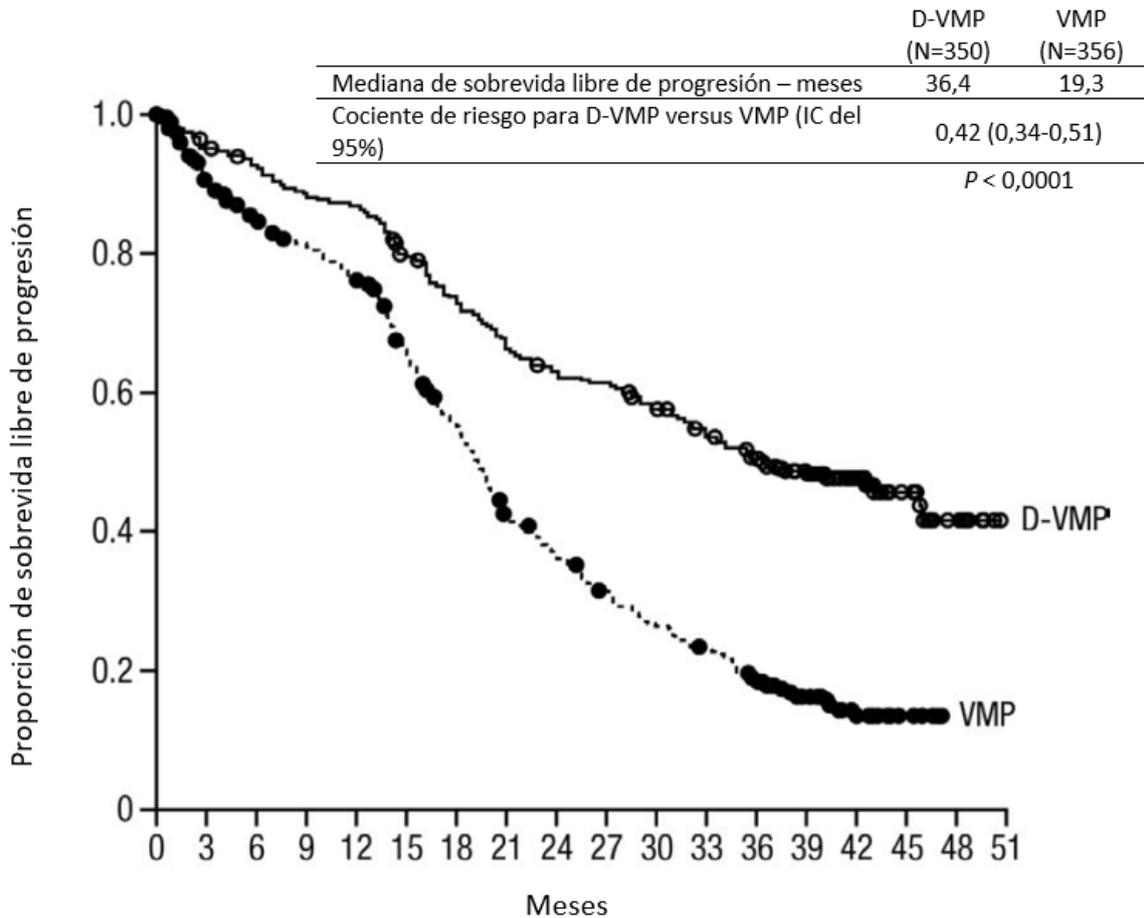
Tratamiento en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no elegibles a un trasplante autólogo de células madre:

En el estudio MMY3007, ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea (SC) a una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de administraciones una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más, de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Melfalán a dosis de 9 mg/m<sup>2</sup> y prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). El tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 706 pacientes: 350 al grupo de D-VMP y 356 al grupo de VMP. Las características demográficas basales y las características de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 71 años (rango: 40-93) y el 30% de los pacientes tenían  $\geq 75$  años. La mayoría eran de raza blanca (85%), mujeres (54%), el 25% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional del ECOG, el 50% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 25% tenían una puntuación funcional ECOG de 2. Los pacientes presentaban mieloma de IgG/IgA/cadenas ligeras en el 64%/22%/10% de los casos, el 19% tenían enfermedad en estadio ISS I, el 42% tenían un estadio ISS II, el 38% tenían un estadio ISS III y el 84% tenían citogenética de riesgo estándar. La eficacia se evaluó mediante la SLP basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés) y sobrevida general (SG).

Con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3007 mostró una mejoría en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y era de 18,1 meses en el grupo de VMP (HR=0,5; IC del 95%: 0,38; 0,65; p<0,0001). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado después de una mediana de seguimiento de 40 meses, siguió mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP. La mediana de la SLP fue de 36,4 meses en el grupo de D-VMP y de 19,3 meses en el grupo de VMP (HR=0,42; IC del 95%: 0,34; 0,51; p<0,0001), representando un 58% de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP.

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3007**

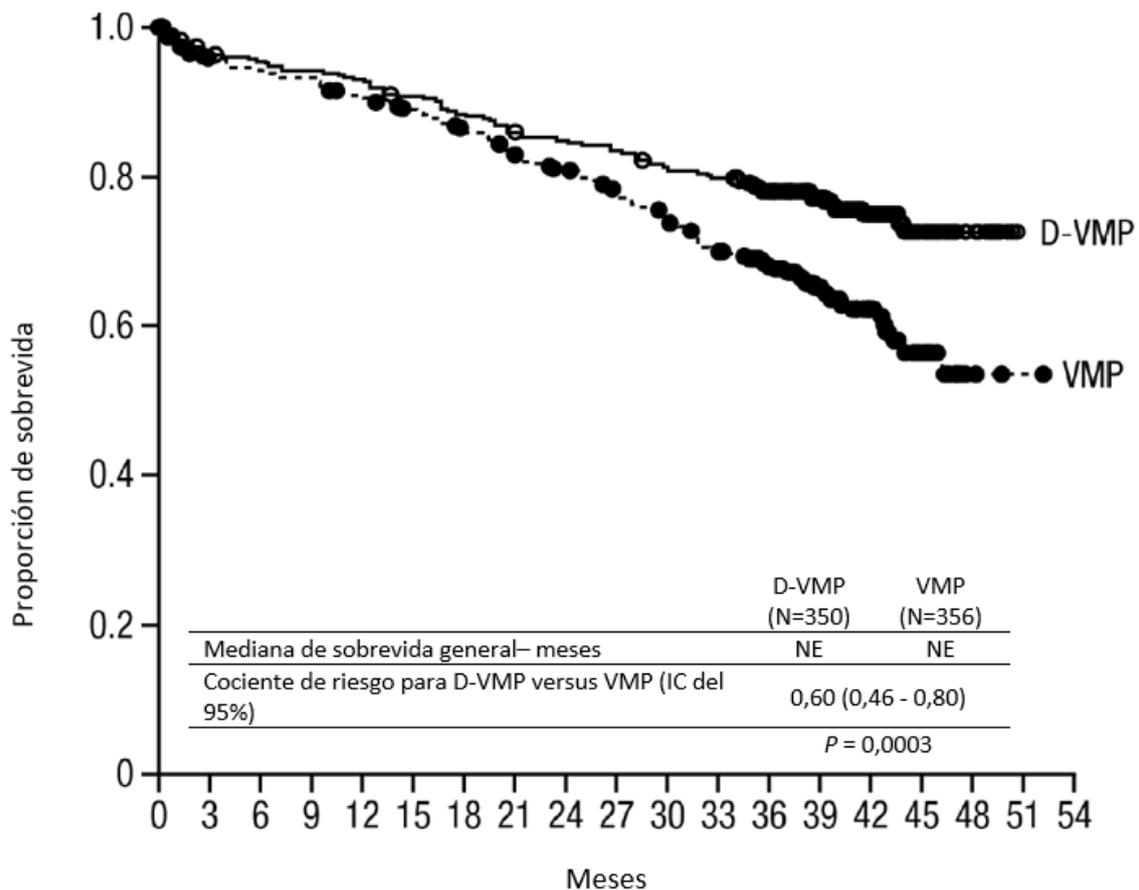


N° en riesgo

VMP	356	304	278	263	246	207	171	128	110	93	78	67	51	29	15	7	0	0
D-VMP	350	322	312	298	292	265	243	220	207	202	188	173	160	113	63	26	9	0

Luego de una mediana de seguimiento de 40 meses, el grupo de D-VMP mostró una ventaja de sobrevida general (SG) sobre el grupo de VMP (CR=0,60; IC del 95%: 0,46; 0,80; *p*=0,0003), representando un 40% de reducción en el riesgo de muerte en los pacientes tratados en el grupo de D-VMP. La mediana de SG no se alcanzó para ningún grupo.

**Figura 3: Curva Kaplan-Meier de SG en el estudio MMY3007**



N° en riesgo

VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

A continuación en la tabla 2 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3007.

**Tabla 2: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3007<sup>a</sup>**

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor de p <sup>b</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	63 (18,0)	25 (7,0)
Respuesta completa (RC) [n (%)]	86 (24,6)	62 (17,4)
Muy buena respuesta parcial (MBRP) [n (%)]	100 (28,6)	90 (25,3)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	69 (19,7)	86 (24,2)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) <sup>c</sup> (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC del 95% <sup>d</sup>	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor de p <sup>c</sup>	< 0,0001	

D-VMP=daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Basado en la población por intención de tratar.

<sup>b</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Basado en un umbral de 10<sup>-5</sup>.

<sup>d</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas. Una odds ratio > 1 indica una ventaja para D-VMP.

° El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

En los respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 0,79 meses (rango: de 0,4 a 15,5 meses) en el grupo de D-VMP y de 0,82 meses (rango: de 0,7 a 12,6 meses) en el grupo de VMP. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 21,3 meses (rango: 18,4, no estimable) en el grupo de VMP.

Se realizó un análisis de subgrupos en pacientes con al menos 70 años, o en aquellos entre 65-69 años con una puntuación funcional ECOG de 2, o en los menores de 65 años con comorbilidad significativa o puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=273, VMP: n=270). Los resultados de eficacia en este subgrupo fueron consistentes con los obtenidos en la población global. En este subgrupo, la mediana de la SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y fue de 17,9 meses en el grupo de VMP (HR = 0,56; IC del 95%: 0,42; 0,75);  $p < 0,0001$ ). La tasa de respuesta global fue del 90% en el grupo de D-VMP y del 74% en el grupo de VMP (tasa de MBRP: 29% en el grupo de D-VMP y 26% en el grupo de VMP; RC: 22% en el grupo de D-VMP y 18% en el grupo de VMP; tasa de RCe: 20% en el grupo de D-VMP y 7% en el grupo de VMP). Los resultados de seguridad de este subgrupo también fueron consistentes con los obtenidos en la población global. Además, el análisis de seguridad del subgrupo de pacientes con una puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84) también fue consistente con los obtenidos en la población global.

Tratamiento en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes candidatos a un trasplante autólogo de células madres (TACM):

El estudio MMY3006, es la Parte 2, de un ensayo de fase III abierto, aleatorizado y con control activo. La Parte 1 comparó el tratamiento de inducción y consolidación con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (D-VTd) con el tratamiento con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico candidatos a un TAPH. La fase de consolidación del tratamiento comenzó un mínimo de 30 días después del TAPH, cuando el paciente se había recuperado suficientemente y el injerto era completo. En la Parte 2, los pacientes con al menos una respuesta parcial (RP) el día 100 después del trasplante, fueron aleatorizados otra vez en un ratio 1:1 a mantenimiento con daratumumab o solo a observación. A continuación, solo se describen los resultados de la Parte 1.

Bortezomib se administró mediante inyección SC o inyección IV en una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción (ciclos 1-4) de 28 días (4 semanas) y dos ciclos de consolidación (ciclos 5 y 6) tras el TAPH después del ciclo 4. La talidomida se administró por vía oral en dosis de 100 mg al día durante los seis ciclos de bortezomib. La dexametasona (oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y de 40 mg los días 1-2 y 20 mg los días de administración posteriores (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. Se administraron 20 mg de dexametasona los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los ciclos 5 y 6. Los días de infusión de DARZALEX®, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicación previa a la infusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de bortezomib, talidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizaron un total de 1.085 pacientes: 543 al grupo de D-VTd y 542 al grupo de VTd. Las características demográficas basales y las características de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 58 años (rango: de 22 a 65) años. Todos los pacientes tenían  $\leq 65$  años: el 43% estaban en el grupo de edad  $\geq 60-65$  años, el 41% en el grupo de edad  $\geq 50-60$  años y el 16% eran menores de 50 años. La mayoría eran varones (59%), el 48% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional ECOG, el 42% tenían una

puntuación funcional ECOG de 1 y el 10% tenían una puntuación funcional ECOG de 2. El 40% tenían un estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 45% tenían un estadio ISS II y el 15% tenían un estadio ISS III.

La eficacia se evaluó mediante la tasa de respuesta completa estricta (RCe) el día 100 después del trasplante y la supervivencia libre de progresión (SLP).

**Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio MMY3006<sup>a</sup>**

	<b>D-VTd (n=543)</b>	<b>VTd (n=542)</b>	<b>Valor de p<sup>b</sup></b>
Evaluación de la respuesta el día 100 después del trasplante			
Respuesta completa estricta (RCe)	157 (28,9%)	110 (20,3%)	0,0010
RC o mejor (RCe + RC)	211 (38,9%)	141 (26,0%)	< 0,0001
Muy buena respuesta parcial o mejor (RCe+RC+MBRP)	453 (83,4%)	423 (78,0%)	
EMR negativa <sup>c,d</sup> n (%)	346 (63,7%)	236 (43,5%)	< 0,0001
IC del 95% (%)	(59,5%; 67,8%)	(39,3%; 47,8%)	
Odds ratio con IC del 95% <sup>e</sup>	2,27 (1,78; 2,90)		
EMR negativa en combinación con RC o mejor <sup>c</sup> n (%)	183 (33,7%)	108 (19,9%)	< 0,0001
IC del 95% (%)	(29,7%; 37,9%)	(16,6%; 23,5%)	
Odds ratio con IC del 95% <sup>e</sup>	2,06 (1,56; 2,72)		

D-VTd=daratumumab-bortezomib-talidomida-dexametasona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Basado en la población por intención de tratar.

<sup>b</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

<sup>c</sup> Basado en un umbral de 10<sup>-5</sup>

<sup>d</sup> Respecto a respuesta por IMWG

<sup>e</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas.

Los resultados del análisis de la supervivencia libre de progresión (SLP) censurando pacientes que fueron aleatorizados a mantenimiento con daratumumab en la segunda aleatorización, mostraron un HR=0,50; IC del 95%: 0,34; 0,75; p=0,0005 en el momento de la segunda aleatorización.

### *Mieloma múltiple en recaída o refractario*

#### Monoterapia:

La eficacia clínica y la seguridad de DARZALEX<sup>®</sup> en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, cuyo tratamiento previo incluyó un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador y que habían presentado progresión de la enfermedad con el último tratamiento, se demostraron en dos estudios abiertos.

En el estudio MMY2002, 106 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX<sup>®</sup> hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 63,5 años (rango, de 31 a 84 años), 11% de los pacientes eran ≥75 años, el 49% eran hombres y el 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un trasplante autólogo de células madres (TACM). Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el estado basal, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% eran doble refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y a un fármaco

inmunomodulador (IMiD), el 77% eran refractarios a agentes alquilantes, el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib.

En la Tabla 4 a continuación se presentan los resultados de eficacia del análisis intermedio previsto basado en la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI).

**Tabla 4: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002**

Criterios de valoración de la eficacia	DARZALEX® 16 mg/kg N=106
Tasa de respuesta global <sup>1</sup> (TRG: RCe+RC+RPMB+RP) [n (%)]	31 (29,2)
IC del 95% (%)	(20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
respuesta parcial muy buena (RPMB) [n (%)]	10 (9,4)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)
Tasa de Beneficio Clínico (TRG + RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana de la Duración de la Respuesta [meses (IC del 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

<sup>1</sup> Criterio de valoración principal de la eficacia (criterios del Grupo de trabajo internacional sobre el mieloma). IC=intervalo de confianza; NE=no estimable; RM=respuesta mínima.

La tasa de respuesta global (TRG) en MMY2002 fue similar independientemente del tipo de tratamiento previo contra el mieloma.

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 14,7 meses, la mediana de la Supervivencia Global (SG) fue de 17,5 meses (IC del 95%: 13,7; no estimable).

En el estudio GEN501, 42 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX® hasta progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango, de 44 a 76 años), el 64% eran hombres y el 76% eran Caucásicos. Los pacientes del estudio habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. El 74% de los pacientes había recibido previamente un TAPH. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). En el momento basal, el 76% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 64% eran refractarios a un IP y a un IMiD, el 60% eran refractarios a agentes alquilantes, el 36% eran refractarios a pomalidomida y el 17% eran refractarios a carfilzomib.

El análisis intermedio previsto mostró que el tratamiento con daratumumab en dosis de 16 mg/kg dio lugar a una TRG del 36%, con una RC del 5% y una RPMB del 5%. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: de 0,5 a 3,2). No se alcanzó la mediana de la duración de la respuesta (IC del 95%: 5,6 meses; no estimable).

En una actualización de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 15,2 meses, no se alcanzó la mediana de la SG (IC del 95%: 19,9 meses; no estimable), el 74% de los sujetos seguían vivos.

Tratamiento en combinación con lenalidomida:

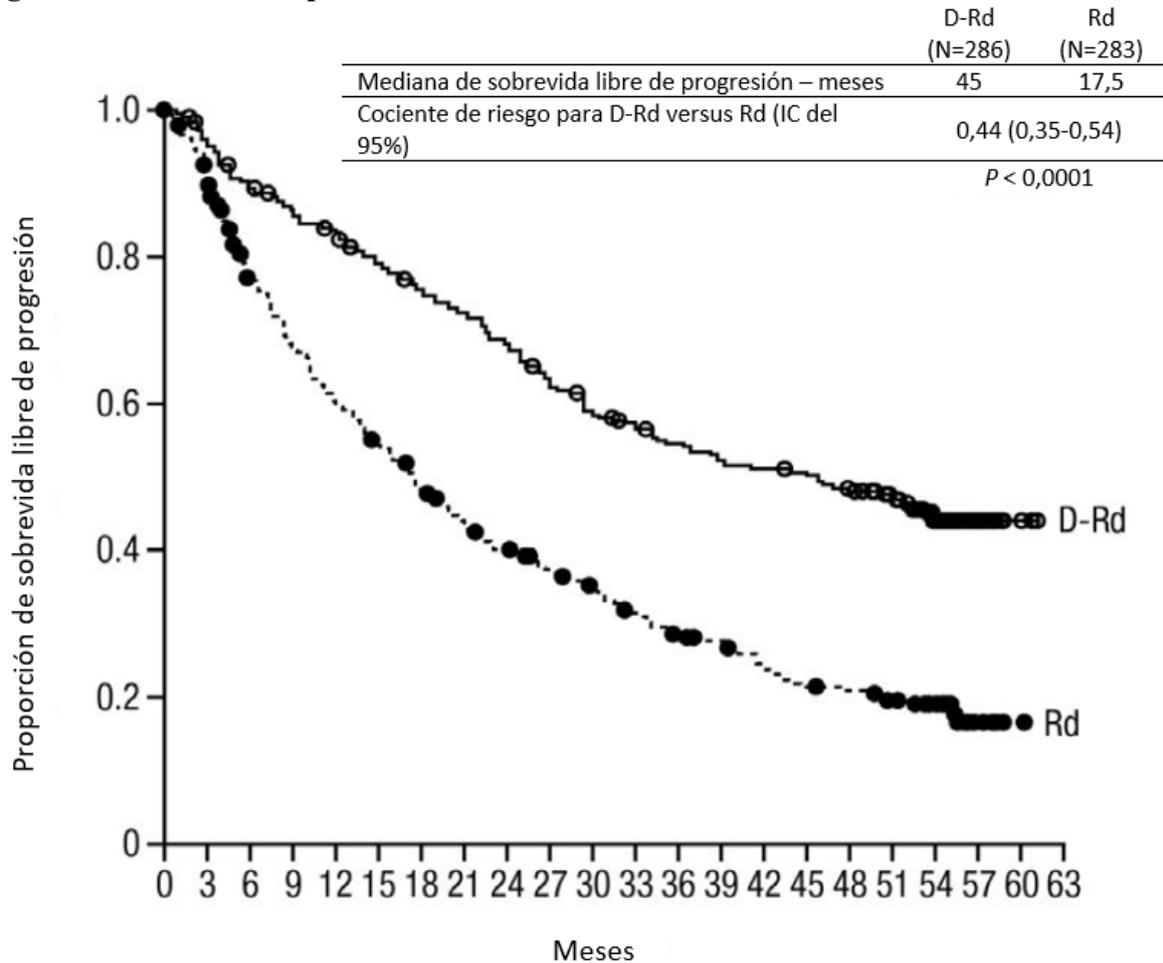
En el estudio MMY3003, un ensayo fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX® 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un

tratamiento previo. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años o con un IMC <18,5). En los días de infusión de DARZALEX<sup>®</sup>, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la infusión y el resto se administró el día siguiente a la infusión. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 569 pacientes, 286 al grupo de DRd y 283 al grupo de Rd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de DARZALEX<sup>®</sup> y el grupo control. La mediana de la edad de los pacientes era de 65 años (intervalo de 34 a 89 años) y el 11% tenía  $\geq 75$  años. La mayoría de los pacientes (86%) recibió un IP previo, el 55% de los pacientes había recibido un IMiD previo, incluidos un 18% de pacientes que había recibido lenalidomida de forma previa; y el 44% de los pacientes había recibido tanto un IP como un IMiD, previamente. Al inicio, el 27% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 18% de los pacientes eran refractarios sólo a un IP, y el 21% eran refractarios a bortezomib. Se excluyó del estudio a los pacientes refractarios a lenalidomida.

Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, el análisis primario de SLP en el estudio MMY3003 demostró una mejora en el grupo de DRd comparado con el grupo de Rd, la mediana de la SLP no ha sido alcanzada en el grupo de DRd y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,37; IC del 95% : 0,27; 0,52;  $p < 0,0001$ ). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP luego de una mediana de seguimiento de 55 meses continuaron mostrando una mejoría en la SLP para los pacientes en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue 45 meses en el grupo de DRd y 17,5 meses en el grupo de Rd (CR=0,44; IC del 95%: 0,35; 0,54;  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 56% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd (ver la Figura 4).

**Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3003**



N° en riesgo

Rd	283	249	206	181	160	144	127	112	102	91	83	75	66	63	53	48	45	40	28	5	1	0
D-Rd	286	266	249	238	229	215	204	195	184	168	156	151	143	136	134	131	125	115	76	16	3	0

En la Tabla 5 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

**Tabla 5: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003**

Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	51 (18,1)	20 (7,2)
Respuesta completa (RC)	70 (24,9)	33 (12,0)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	92 (32,7)	69 (25,0)
Respuesta parcial (RP)	48 (17,1)	89 (32,2)
Mediana del tiempo hasta respuesta (meses [IC del 95%])	1,0 (1,0; 1,1)	1,3 (1,1; 1,9)
Mediana de la duración de respuesta (meses [IC del 95%])	NE (NE, NE)	17,4 (17,4; NE)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) <sup>b</sup> (%)	21 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio con IC del 95% <sup>c</sup>	9,31 (4,31; 20,09)	
Valor de p <sup>d</sup>	< 0,0001	

DRd=daratumumab-lenalidomida-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

- <sup>a</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- <sup>b</sup> Basado en la población por intención de tratar y un umbral de  $10^{-5}$ .
- <sup>c</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DRd.
- <sup>d</sup> El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

No se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento global de 13,5 meses, la hazard ratio para la SG fue de 0,64 (IC del 95%: 0,40; 1,01;  $p = 0,0534$ ).

#### Tratamiento en combinación con bortezomib:

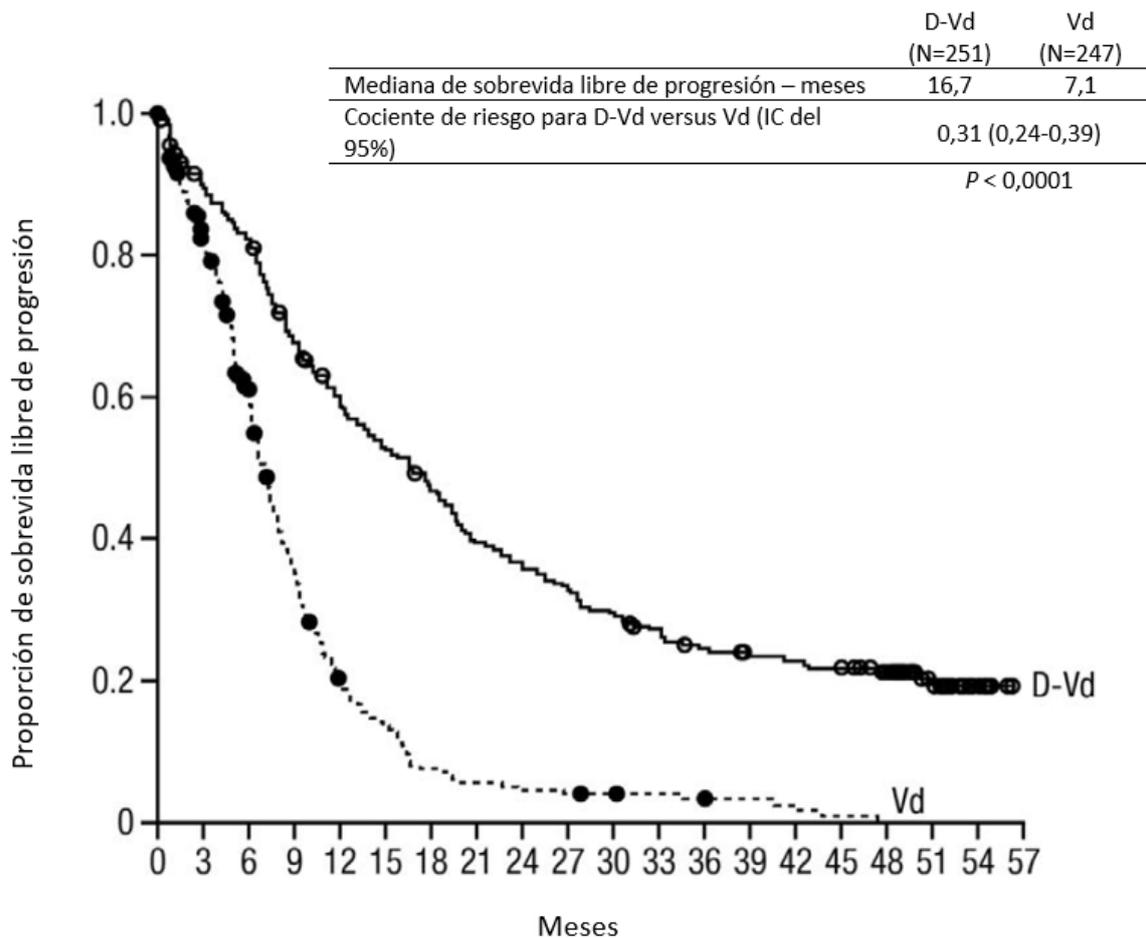
En el estudio MMY3004, un ensayo de fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de 21 días (3 semanas) de tratamiento, durante un total de 8 ciclos. La dexametasona fue administrada por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada uno de los 8 ciclos de bortezomib (80 mg/semana durante dos de las tres semanas del ciclo de bortezomib) o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes > 75 años, con un IMC < 18,5, con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides. En los días de infusión de DARZALEX<sup>®</sup> se administraron 20 mg de dexametasona como medicación previa a la infusión. El tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> se continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 498 pacientes, 251 al grupo de DVd y 247 al grupo de Vd. Las características demográficas y patológicas basales eran similares entre el grupo de DARZALEX<sup>®</sup> y el grupo de control. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (intervalo de 30 a 88 años) y el 12% tenían  $\geq 75$  años.

El 69% de los pacientes había recibido un IP previo (el 66% había recibido bortezomib) y el 76% de los pacientes había recibido un IMiD (el 42% había recibido lenalidomida). Al inicio, el 32% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento. El 33% de los pacientes eran refractarios sólo a un IMiD, y el 28% eran refractarios a lenalidomida. Se excluyeron del estudio los pacientes refractarios a bortezomib.

Con una mediana de seguimiento de 7,4 meses, el análisis primario de la SLP en el estudio MMY3004 demostró una mejora en el grupo de DVd comparado con el grupo de Vd, la mediana de la SLP no ha sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (CR [IC de 95%]: 0,39 [0,28; 0,53];  $p$ -value <0,0001). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP luego de una mediana de seguimiento de 50 meses continuaron mostrando una mejoría en la SLP para los pacientes en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd. La mediana de la SLP fue 16,7 meses en el grupo de DVd y 7,1 meses en el grupo de Vd (CR [IC del 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; valor  $p$ <0,0001), lo que representa una reducción del 69% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DVd frente a Vd (ver Figura 5).

**Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3004**



N° en riesgo

Vd	247	182	129	74	39	27	15	11	9	8	7	6	5	4	2	1	0	0	0	0
D-Vd	251	215	198	161	138	123	109	92	85	77	68	61	54	50	48	46	38	20	7	0

En la Tabla 6 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

**Tabla 6: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004**

Número de pacientes evaluables en cuanto a la respuesta	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	11 (4,6)	5 (2,1)
Respuesta completa (RC)	35 (14,6)	16 (6,8)
Muy Buena Respuesta Parcial (MBRP)	96 (40,0)	47 (20,1)
Respuesta parcial (RP)	57 (23,8)	80 (34,2)
Mediana del tiempo hasta la respuesta (meses [intervalo])	0,9 (0,8; 1,4)	1,6 (1,5; 2,1)
Mediana de la duración de la respuesta (meses [IC del 95%])	NE (11,5; NE)	7,9 (6,7; 11,3)
Tasa de EMR negativa (IC del 95%) <sup>b</sup>	8,8% (5,6%; 13%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Odds ratio con IC del 95% <sup>c</sup>	9,04 (2,53; 32,21)	
Valor de p <sup>d</sup>	0,0001	

DVd=daratumumab-bortezomib-dexametasona; Vd=bortezomib-dexametasona; EMR=enfermedad mínima residual; IC=intervalo de confianza; NE=no estimable.

- <sup>a</sup> Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- <sup>b</sup> Basado en la población por intención de tratar y un umbral de  $10^{-5}$ .
- <sup>c</sup> Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio  $> 1$  indica una ventaja para DVd.
- <sup>d</sup> El valor de p se corresponde con una prueba exacta de Fisher.

No se alcanzó la mediana de la SG en ninguno de los grupos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento global de 7,4 meses (IC del 95%: 0,0; 14,9), la hazard ratio para la SG fue de 0,77 (IC del 95%: 0,47; 1,26;  $p=0,2975$ ).

### Electrofisiología cardiaca

Daratumumab al tratarse de una proteína de gran tamaño, tiene una baja probabilidad de interacción directa sobre el canal iónico. El efecto de daratumumab sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto (Estudio GEN501) de 83 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario después de perfusiones de daratumumab (4 a 24 mg/kg). Los análisis de farmacocinética-farmacodinamia lineal mixta no reflejaron un alargamiento significativo en la media del intervalo QTcF (es decir, mayor de 20ms) a la  $C_{max}$  de daratumumab.

### **Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética (FC) de daratumumab tras la administración intravenosa de daratumumab en monoterapia se evaluó en pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento en dosis de 0,1 mg/kg a 24 mg/kg.

En las cohortes de 1 a 24 mg/kg, las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) tras la primera dosis aumentaron en proporción aproximada a la dosis y el volumen de distribución fue consistente con la distribución inicial en el compartimento plasmático. Después de la última infusión semanal, la  $C_{max}$  aumentó en una proporción superior a la dosis, que es consistente con la disponibilidad del fármaco mediada por la diana. El AUC aumentó en una proporción superior a la dosis y el aclaramiento (CL) disminuyó al aumentar la dosis. Estas observaciones sugieren que CD38 se puede saturar a dosis más altas, después de lo cual el impacto del aclaramiento de la unión a la diana se reduce al mínimo y el aclaramiento de daratumumab se aproxima al aclaramiento lineal de la IgG1 endógena. El aclaramiento también disminuyó con dosis múltiples, lo cual puede estar relacionado con la disminución de la carga tumoral.

La vida media terminal aumenta al aumentar la dosis y con la administración repetida. La vida media terminal estimada media (desviación estándar [DE]) de daratumumab después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La vida media terminal estimada de daratumumab después de la última dosis de 16 mg/kg aumentó, pero no hay datos suficientes para una estimación fiable. De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la vida media media (DE) asociada a la eliminación lineal inespecífica fue de aproximadamente 18 (9) días; esta es la vida media terminal que se puede prever con la saturación completa del aclaramiento mediado por la diana y con la administración repetida de daratumumab.

Al final de la administración semanal para la pauta de administración en monoterapia recomendada y dosis de 16 mg/kg, la media (DE) de la  $C_{max}$  sérica fue de 915 (410,3) microgramos/ml, un valor aproximadamente 2,9 veces mayor que el observado después de la primera infusión. La media (DE) de la concentración sérica previa a la dosis (mínima) al final de la administración semanal fue de 573 (331,5) microgramos/ml.

Se realizaron cuatro análisis farmacocinéticos poblacionales para describir las características farmacocinéticas de daratumumab y para evaluar la influencia de las covariables en la disponibilidad de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple; el Análisis 1 (n=223) se realizó en pacientes tratados con DARZALEX® en monoterapia, mientras que el Análisis 2 (n = 694), el Análisis 3 (n=352) y el Análisis 4 (n=355) se llevaron a cabo en pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en combinación con otros tratamientos. El análisis 2 incluyó a 694 pacientes (n=326 tratados con lenalidomida-dexametasona; n=246 con bortezomib-dexametasona; n=99 con pomalidomida-dexametasona; n=11 con bortezomib-melfalán-prednisona; y n=12 con bortezomib-talidomida-dexametasona), el análisis 3 incluyó a 352 pacientes (bortezomib-melfalán-prednisona) y el análisis 4 incluyó a 355 pacientes (lenalidomida-dexametasona).

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional (Análisis 1) de daratumumab en monoterapia, el estado estacionario de daratumumab se alcanza aproximadamente a los 5 meses del período de administración cada 4 semanas (para la 21ª infusión), y la media (DE) del cociente de la  $C_{max}$  en estado estacionario y la  $C_{max}$  después de la primera dosis fue de 1,6 (0,5). La media (DE) del volumen de distribución central es de 56,98 (18,07) ml/kg.

Se realizaron tres análisis farmacocinéticos poblacionales adicionales (Análisis 2, Análisis 3 y Análisis 4) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab en combinación con otros tratamientos. Los perfiles de concentración-tiempo de daratumumab fueron similares para daratumumab en monoterapia y en combinación. La media estimada de la vida media de eliminación asociada al aclaramiento lineal de daratumumab en combinación fue de 15-23 días aproximadamente.

En base a estos cuatro análisis farmacocinéticos poblacionales (Análisis 1-4), se determinó que el peso corporal era una covariable estadísticamente significativa para el aclaramiento de daratumumab. Por consiguiente, la posología basada en el peso corporal es una estrategia posológica adecuada para los pacientes con mieloma múltiple.

Se realizó una simulación de la farmacocinética de daratumumab para todas las pautas posológicas recomendadas en 1.309 pacientes con mieloma múltiple. Los resultados de la simulación confirmaron que la administración de la primera dosis en una sola infusión o en perfusiones divididas proporciona una farmacocinética similar, a excepción del perfil farmacocinético en el primer día del tratamiento.

### Poblaciones especiales

#### *Edad y sexo*

De acuerdo con los cuatro análisis individuales de farmacocinética poblacional (1-4) en pacientes tratados con daratumumab en monoterapia o en combinación con diferentes tratamientos (Análisis 1-4), la edad (rango: 31-93 años) no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de daratumumab y la exposición a daratumumab fue similar entre los pacientes más jóvenes (edad <65 años, n=518) y los pacientes mayores (edad ≥65 a <75 años, n=761; edad ≥75 años, n=334).

El sexo no afectó a la exposición a daratumumab de manera clínicamente significativa en los análisis de farmacocinética poblacional.

### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Se realizaron cuatro análisis individuales farmacocinéticos poblacionales basados en datos preexistentes de la función renal en pacientes tratados con daratumumab en monoterapia o en combinación con diferentes tratamientos (análisis 1-4) que incluyeron un total de 441 pacientes con una función renal normal (aclaramiento de creatinina [CRCL]  $\geq 90$  ml/min), 621 con insuficiencia renal leve (CRCL  $< 90$  y  $\geq 60$  ml/min), 523 con insuficiencia renal moderada (CRCL  $< 60$  y  $\geq 30$  ml/min) y 27 con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal (CRCL  $< 30$  ml/min). No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia renal y los que presentaban una función renal normal.

### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de IgG1 como daratumumab no se metabolizan a través de vías hepáticas.

Se realizaron cuatro análisis individuales de farmacocinética poblacional en pacientes tratados con daratumumab en monoterapia o en combinación con varios tratamientos (análisis 1-4), que incluyeron un total de 1.404 pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total [BT] y aspartato-aminotransferasa [AST]  $\leq$  límite superior de la normalidad [LSN]), a 189 pacientes con insuficiencia hepática leve (BT  $1,0 \times$  a  $1,5 \times$  LSN o AST  $>$  LSN) y a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT  $> 1,5 \times$  a  $3,0 \times$  LSN; n=7) o grave (BT  $> 3,0 \times$  LSN; n=1). No se observaron diferencias clínicamente significativas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia hepática y los que presentaban una función hepática normal.

### *Raza*

Según cuatro análisis individuales de farmacocinética poblacional en pacientes que recibieron daratumumab en monoterapia o en combinación con otros tratamientos (Análisis 1-4), la exposición a daratumumab fue similar entre los pacientes de raza blanca (n=1371) y de otras razas (n=242).

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

DARZALEX<sup>®</sup> se debe administrar por un médico en un entorno donde se disponga de instalaciones para la reanimación.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRP) con daratumumab. Ver más adelante “Medicamentos concomitantes recomendados”, “Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión” y la sección “Advertencias y precauciones”.

### Posología

*Pauta posológica en combinación con lenalidomida (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia:*

La dosis recomendada de DARZALEX<sup>®</sup> es de 16 mg/kg de peso administrada en infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 7.

**Tabla 7: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con lenalidomida (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia**

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

<sup>b</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver sección “Propiedades Farmacodinámicas” y el folleto correspondiente.

*Pauta posológica en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclos de tratamiento de 6 semanas):*

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso, administrada en infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 8:

**Tabla 8: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; ciclos de tratamiento de 6 semanas)**

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semanas 7 a 54 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

<sup>b</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

Bortezomib se administra dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, y después **una vez** a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis y la pauta posológica de VMP cuando se administra con DARZALEX®, ver sección “Propiedades farmacodinámicas”.

*Pauta posológica en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados que son elegibles al trasplante autólogo de células madre (TACM):*

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso, administrada como infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 9.

**Tabla 9: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)**

Fase de tratamiento	Semanas	Pauta
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semanas 9 a 16 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia a dosis altas y TACM		
Consolidación	Semanas 1 a 8 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)

<sup>a</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

<sup>b</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 1 tras la reanudación del tratamiento después del TACM.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver sección “Propiedades Farmacodinámicas” y el prospecto correspondiente.

*Pauta posológica en combinación con bortezomib (ciclos de tratamiento de 3 semanas):*

La dosis recomendada de DARZALEX® es de 16 mg/kg de peso administrada en infusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 10.

**Tabla 10: Pauta posológica de DARZALEX® en combinación con bortezomib (ciclos de tratamiento de 3 semanas)**

Semanas	Pauta
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la Semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la Semana 25

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX®, ver sección “Propiedades Farmacodinámicas” y el folleto correspondiente.

#### *Velocidades de infusión*

Tras la dilución, la infusión de DARZALEX® se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de infusión inicial indicada a continuación en la Tabla 11. Los incrementos de la velocidad de infusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg el Día 1 y el Día 2, respectivamente; ver Tabla 11 a continuación.

**Tabla 11: Velocidades de infusión para la administración de DARZALEX® (16 mg/kg)**

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incrementos de la velocidad <sup>a</sup>	Velocidad máxima
<b>Infusión de la semana 1</b>				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1.000 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
<i>Opción 2 (infusión de dosis divididas)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
<b>Infusión de la semana 2 (16 mg/kg)<sup>b</sup></b>	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
<b>Perfusiones subsiguientes (a partir de la semana 3, 16 mg/kg)<sup>c</sup></b>	500 ml	100 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h

<sup>a</sup> Sólo se debe considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión en ausencia de reacciones relacionadas con la infusión.

<sup>b</sup> Se debe usar un volumen de dilución de 500 ml para la dosis de 16 mg/kg solamente si no se han producido RRP en la semana anterior. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1.000 ml.

<sup>c</sup> Sólo se debe usar una velocidad inicial modificada (100 ml/hora) para las perfusiones subsiguientes (es decir, a partir de la semana 3) si no se han producido RRP durante perfusiones anteriores. De lo contrario, se debe continuar usando las instrucciones indicadas en la tabla para la velocidad de infusión de la semana 2.

### *Tratamiento de las reacciones relacionadas con la infusión*

Se deben administrar medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión (RRP) antes del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>.

En caso de RRP de cualquier grado/intensidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX<sup>®</sup> y tratar los síntomas.

El tratamiento de las RRP puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión o la interrupción del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> tal como se indica más adelante (ver sección “Advertencias y precauciones”).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se debe reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la RRP. Si el paciente no presenta más síntomas de RRP, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos clínicamente adecuados hasta una velocidad máxima de 200 ml/h (Tabla 11).
- Grado 3 (grave): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se puede considerar la posibilidad de reanudar la infusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de infusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 11). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX<sup>®</sup> en caso de aparición de una tercera reacción relacionada con la infusión de Grado 3 o superior.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>.

### *Dosis olvidada(s)*

Si se omite una dosis prevista de DARZALEX<sup>®</sup>, la dosis se debe administrar lo antes posible y la pauta posológica se debe ajustar consecuentemente, manteniendo el intervalo de tratamiento.

### *Modificaciones de la dosis*

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX<sup>®</sup>. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver sección “Advertencias y Precauciones”). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX<sup>®</sup>, ver el prospecto correspondiente.

### Medicamentos concomitantes recomendados

#### *Medicación previa a la infusión*

Para reducir el riesgo de RRP, se deben administrar a todos los pacientes medicamentos previos a la infusión 1 – 3 horas antes de cada infusión de DARZALEX<sup>®</sup> de la siguiente forma:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
  - Monoterapia:
    - Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).
  - Tratamiento en combinación:
    - Dexametasona 20 mg (o equivalente), administrada antes de cada infusión de DARZALEX<sup>®</sup>. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide administrado como tratamiento específico de base, la dosis de dexametasona servirá en su lugar como

premedicación los días de infusión de DARZALEX<sup>®</sup> (ver sección “Propiedades Farmacodinámicas”).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX<sup>®</sup>, y se puede considerar su administración por vía oral para las perfusiones subsiguientes. No se deben tomar corticosteroides adicionales como tratamiento específico de base (por ejemplo, prednisona) los días de la infusión de DARZALEX<sup>®</sup> cuando los pacientes ya hayan recibido dexametasona como medicación previa.

- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1.000 mg por vía oral).
- Antihistamínico (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa).

#### *Medicación posterior a la infusión*

Se deben administrar medicamentos posteriores a la infusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la infusión diferidas, tal como se indica a continuación:

##### *Monoterapia:*

Se debe administrar un corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o prolongada conforme a la práctica habitual local) en cada uno de los dos días siguientes después de todas las perfusiones (empezando el día después de la infusión).

##### *Tratamiento en combinación:*

Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de DARZALEX<sup>®</sup>. No obstante, si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día siguiente a la infusión de DARZALEX<sup>®</sup>, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la infusión (ver sección “Propiedades Farmacodinámicas”).

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las cuatro primeras perfusiones, si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión conforme al criterio del médico.

#### *Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster*

Se debe considerar administrar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

##### *Insuficiencia hepática*

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX<sup>®</sup> en niños menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección “Propiedades farmacodinámicas”).

### Forma de administración

DARZALEX<sup>®</sup> se administra por vía intravenosa. Se administra en forma de infusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Reacciones relacionadas con la infusión

DARZALEX<sup>®</sup> puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión (RRP), incluidas reacciones anafilácticas (ver “Reacciones adversas”).

Se debe controlar a todos los pacientes durante toda la infusión por si presentan RRP. En los pacientes que presenten RRP de cualquier grado, se debe mantener el control después de la infusión hasta que los síntomas se resuelvan.

En ensayos clínicos, se han notificado RRP en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX<sup>®</sup>.

La mayoría de las RRP se produjeron con la primera infusión y fueron de Grado 1-2 (ver “Reacciones adversas”). El cuatro por ciento de todos los pacientes presentaron una RRP en más de una infusión. Se produjeron reacciones graves, tales como broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los síntomas consistieron principalmente en congestión nasal, tos, irritación de garganta, escalofríos, vómitos y náuseas. Síntomas menos frecuentes fueron sibilancias, rinitis alérgica, fiebre, molestias torácicas, prurito e hipotensión (ver sección “Reacciones adversas”).

Se debe medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRP antes del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>. La infusión de DARZALEX<sup>®</sup> se debe interrumpir ante cualquier RRP de cualquier intensidad y se debe instaurar tratamiento médico/de apoyo para las RRP según proceda. En los pacientes con RRP de Grado 1, 2 o 3, al reanudar la infusión se debe reducir la velocidad de infusión. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción a la infusión potencialmente mortal (Grado 4), se debe iniciar inmediatamente una reanimación urgente adecuada. El tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> se debe suspender de inmediato y de forma permanente (ver sección “Posología y modo de administración” y “Contraindicaciones”).

Para reducir el riesgo de RRP diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las perfusiones de DARZALEX<sup>®</sup>. Además, se debe considerar usar medicamentos posteriores a la infusión (p. ej., corticosteroides inhalados, broncodilatadores de

acción corta y prolongada) en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para tratar las complicaciones respiratorias que se puedan producir (ver sección “Posología y modo de administración”).

#### Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX<sup>®</sup> puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por el tratamiento de base (ver sección “Reacciones Adversas”).

Realice un seguimiento periódico de los recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento conforme a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Controle a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX<sup>®</sup> para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX<sup>®</sup>. Considere como tratamiento de apoyo transfusiones o factores de crecimiento.

#### Interferencia con la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (Prueba de Coombs Indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en niveles bajos en los eritrocitos y puede causar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. El resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta debido a daratumumab puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última infusión de daratumumab. Se debe señalar que daratumumab unido a eritrocitos puede enmascarar la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del tipo de grupo sanguíneo ABO y Rh del paciente no se ve afectada.

Antes de empezar el tratamiento con daratumumab se debe tipificar y cribar a los pacientes. Se puede considerar fenotipar antes de empezar el tratamiento con daratumumab de acuerdo con la práctica local. La genotipación de los eritrocitos no se ve afectada por daratumumab y se puede realizar en cualquier momento.

En el caso de que esté prevista una transfusión, se debe informar a los centros de transfusión de sangre de esta interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Si se requiere una transfusión de urgencia, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, conforme a las prácticas locales del banco de sangre.

#### Interferencia con la determinación de Respuesta Completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar, tanto en los ensayos de electroforesis (EF) como en los de inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para la monitorización clínica de la proteína monoclonal endógena (ver sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). Esta interferencia puede tener impacto en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

#### Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Se han reportado casos de reactivación del virus de la Hepatitis B, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con DARZALEX<sup>®</sup>. Se debe realizar un escrutinio de la infección por el VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>.

Para los pacientes con evidencia de serología positiva para el VHB, se controlarán los síntomas, signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante, y al menos seis meses después de la finalización del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>. Se manejará a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas actuales para el tratamiento de la hepatitis. Considere la posibilidad de consultar a un especialista en hepatitis según lo indicado clínicamente.

En pacientes que desarrollen reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX<sup>®</sup>, suspenda el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> e inicie el tratamiento adecuado. Se deberá consultar a médicos con experiencia en el manejo del VHB la reanudación del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>, en pacientes cuya reactivación del VHB está controlada adecuadamente.

#### Excipientes

Cada vial de 5 ml y de 20 ml de DARZALEX<sup>®</sup> contiene 0,4 mmol y 1,6 mmol (9,3 mg y 37,3 mg) de sodio, respectivamente. Esto equivale al 0,46% y el 1,86% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto, respectivamente.

#### Trazabilidad

Con el propósito de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre comercial y el lote del medicamento administrado deben ser registrados apropiadamente.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios de interacciones.

Como anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$ , es improbable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen vías de eliminación importantes. Por tanto, no se prevé que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten a la eliminación de daratumumab. Debido a la elevada afinidad a un epítipo único de la proteína CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib y dexametasona indicaron que no había una interacción farmacológica clínicamente significativa entre daratumumab y estos tratamientos en combinación.

#### Interferencia con la Prueba de Antiglobulinas Indirecta (Prueba de Coombs Indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en los eritrocitos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluido el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada (ver sección “Advertencias y precauciones”). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotretitol (DTT) u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT. De forma alternativa, se puede considerar también fenotipar o genotipar (ver sección “Advertencias y precauciones”).

#### Interferencia con los Ensayos de Electroforesis e Inmunofijación de Proteínas en Suero

Daratumumab se puede detectar en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para monitorizar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede inducir a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF de proteínas en suero en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con respuesta parcial muy buena persistente, donde se sospecha interferencia con daratumumab, para facilitar la determinación de una respuesta completa, se debe considerar usar un ensayo de IF validado

específico para daratumumab, para distinguirlo de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente,

## **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con daratumumab y durante 3 meses después de finalizar el tratamiento.

### **Embarazo**

No se dispone de datos en humanos ni en animales para valorar el riesgo del uso de daratumumab durante el embarazo. Se sabe que los anticuerpos monoclonales IgG1 atraviesan la placenta después del primer trimestre de embarazo. Por consiguiente, daratumumab no se debe usar durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer supera los posibles riesgos para el feto. Si una paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe informar del posible riesgo para el feto.

### **Lactancia**

Se desconoce si daratumumab se excreta en la leche materna humana o animal.

La IgG materna se excreta en la leche materna humana, pero no pasa a las circulaciones del neonato y del lactante en cantidades sustanciales debido a que se degrada en el tubo digestivo y no se absorbe.

No se conoce el efecto de daratumumab en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### **Fertilidad**

No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección “Datos preclínicos sobre seguridad”).

## **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**

La influencia de DARZALEX<sup>®</sup> sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se ha notificado fatiga en pacientes que usan daratumumab y esto se debe tener en cuenta cuando se conduzca o se utilicen máquinas.

## **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Los datos de toxicología proceden de estudios con daratumumab en chimpancés y con un anticuerpo anti-CD38 sustitutivo en macacos de Java. No se han realizado pruebas de toxicidad crónica.

### Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han llevado a cabo estudios en animales para establecer el potencial carcinogénico de daratumumab.

### Toxicología para la reproducción

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos potenciales de daratumumab sobre la reproducción o el desarrollo.

### Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos potenciales sobre la fertilidad en machos o hembras.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, náuseas, diarrea, constipación, fiebre, disnea, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves fueron sepsis, neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

### **Tabla de reacciones adversas**

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX<sup>®</sup>. Los datos reflejan la exposición a DARZALEX<sup>®</sup> (16 mg/kg) en 2.066 pacientes con mieloma múltiple, entre ellos 1.910 pacientes que recibieron DARZALEX<sup>®</sup> en combinación con tratamientos estándar y 156 pacientes que recibieron DARZALEX<sup>®</sup> en monoterapia. Las reacciones adversas reportadas posterior a la comercialización también se incluyeron.

En el estudio MMY3006, el número de células CD34+ obtenidas fue numéricamente menor en el grupo de D-VTd que en el de VTd (mediana: D-VTd:  $6,3 \times 10^6/\text{kg}$ ; VTd  $8,9 \times 10^6/\text{kg}$ ) y, entre los que completaron la movilización, hubo más pacientes en el grupo de D-VTd que recibieron plerixafor en comparación con el grupo de VTd (D-VTd: 21,7%; VTd: 7,9%). Las tasas de injerto y reconstitución hematopoyética fueron similares entre los pacientes trasplantados de los grupos de D-VTd y VTd (D-VTd: 99,8%; VTd: 99,6%; medido en función de la recuperación de neutrófilos  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , leucocitos  $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$  y plaquetas  $> 50 \times 10^9/\text{l}$  sin transfusión).

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan, según proceda, en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 12: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX® 16 mg/kg**

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía <sup>a</sup>	Muy frecuentes	16	10
	Bronquitis <sup>a</sup>		17	2
	Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>		41	3
	Infección del tracto urinario	Frecuentes	8	1
	Gripe		5	1*
	Sepsis <sup>a</sup>		4	4
Reactivación del Virus de la Hepatitis B <sup>b</sup>	Poco frecuentes	-	-	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuentes	44	39
	Trombocitopenia <sup>a</sup>		31	19
	Anemia <sup>a</sup>		27	12
	Linfopenia <sup>a</sup>		14	11
	Leucopenia <sup>a</sup>		12	6
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica <sup>b</sup>	Rara	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	12	1
	Hiperglucemia	Frecuentes	7	3
	Hipocalcemia		6	1
	Deshidratación		3	1*
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	32	3
	Parestesia		11	< 1
	Cefalea		12	< 1*
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	4	1
Trastornos vasculares	Hipertensión <sup>a</sup>	Muy frecuentes	10	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos <sup>a</sup>	Muy frecuentes	25	< 1*
	Disnea <sup>a</sup>	frecuentes	21	3
	Edema pulmonar <sup>a</sup>	Frecuentes	1	< 1
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	32	4
	Constipación		33	1
	Náuseas		26	2*
	Vómitos		16	1*
	Pancreatitis <sup>a</sup>	Frecuentes	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy frecuentes	18	2
	Espasmos musculares		14	< 1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	26	4
	Edema periférico <sup>a</sup>		26	1
	Fiebre		23	2
	Astenia		21	2
	Escalofríos	Frecuentes	9	< 1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la infusión <sup>c</sup>	Muy frecuentes	40	4

- 
- \* No de Grado 4
  - <sup>a</sup> Indica la agrupación de términos
  - <sup>b</sup> Reacción adversa poscomercialización
  - <sup>c</sup> Reacción relacionada con la infusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la infusión, ver más adelante

### Reacciones relacionadas con la infusión

En ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N=2.066), la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado fue del 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX<sup>®</sup>, del 2% con la infusión de la semana 2 y del 6% de forma acumulada con las perfusiones subsiguientes. Menos del 1% de los pacientes presentó una reacción relacionada con la infusión de Grado 3/4 con la infusión de la semana 2 y con las perfusiones subsiguientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,5 horas (intervalo: de 0 a 72,8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue del 36%. La mediana de la duración de las perfusiones de 16 mg/kg para la primera semana, la segunda semana y subsiguientes perfusiones fue de aproximadamente 7, 4 y 3 horas, respectivamente. Las reacciones graves relacionadas con la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas (ver “Advertencias y precauciones”).

Cuando se interrumpió la administración de DARZALEX<sup>®</sup> en el contexto de un TACM (estudio MMY3006) durante una mediana de 3,75 (intervalo: 2,4; 6,9) meses, al reanudar la administración de DARZALEX<sup>®</sup>, la incidencia de RRP fue del 11% en la primera infusión después del TACM. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizada cuando se reanudó el tratamiento fue la que se utilizó para la última infusión de DARZALEX<sup>®</sup> antes de la interrupción para el TACM. Las RRP que se produjeron al reanudar el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup> después del TACM fueron consistentes en cuanto a síntomas e intensidad (grado 3/4: <1%) con las notificadas en otros estudios previos en la semana 2 o en perfusiones posteriores.

En el estudio MMY1001, los pacientes que recibieron daratumumab como tratamiento combinado (n=97) recibieron la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el Día 1 y en el Día 2, respectivamente. La incidencia de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado fue del 42%, el 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión el Día 1 de la semana 1, el 4% el Día 2 de la semana 1 y el 8% con las perfusiones subsiguientes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,8 horas (intervalo: de 0,1 a 5,4 horas). La incidencia de interrupciones de la infusión debido a reacciones fue del 30%. La mediana de la duración de las perfusiones fue de 4,2 horas para el Día 1 de la semana 1, de 4,2 horas para el Día 2 de la semana 1 y de 3,4 horas para las perfusiones subsiguientes.

### Infecciones

En los pacientes que recibieron DARZALEX<sup>®</sup> como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes infecciones de Grado 3 o 4:

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%.

Estudios en pacientes de nuevo diagnóstico: D-VMP: 23%, VMP: 15%; DRd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) notificada con mayor frecuencia en los estudios. En los estudios con control activo, las interrupciones del tratamiento debido a

infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales fueron principalmente debidas a neumonía y septicemia.

En los pacientes que recibieron terapia combinada con DARZALEX<sup>®</sup>, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios en pacientes en recaída/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%  
Estudios en pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%

Abreviaturas: D=daratumumab; Vd=bortezomib-dexametasona; Rd=lenalidomida-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona; VMP=bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

### Hemólisis

Hay un riesgo teórico de hemólisis. Se deberá realizar una monitorización continua de esta señal de seguridad en los estudios clínicos y en los datos de seguridad postcomercialización.

### Otras poblaciones especiales

En el estudio fase III MMY3007, que comparó el tratamiento con D-VMP con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre, el análisis de seguridad del subgrupo de pacientes con puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), fue consistente con el de la población general (ver “Propiedades farmacodinámicas”).

### Pacientes de edad avanzada

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX<sup>®</sup> a la dosis recomendada, el 38% tenía entre 65 y 75 años de edad y el 15% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad según la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario (n=1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre (n=710), la reacción adversa grave más común que se produjo con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años de edad) fue la neumonía.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### Síntomas y signos

No se han registrado casos de sobredosis en estudios clínicos. En un estudio clínico se han administrado dosis de hasta 24 mg/kg por vía intravenosa.

### Tratamiento

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de daratumumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar la posible aparición de signos o síntomas de reacciones adversas en el paciente y debe instaurarse de inmediato el tratamiento sintomático apropiado.

Ante sobredosis o intoxicación comunicarse con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Tel: 1722.

## PRESENTACIÓN

### DARZALEX<sup>®</sup> 100 mg

5 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un tapón y un sello de aluminio con tapa desprendible que contiene 100 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

### DARZALEX<sup>®</sup> 400 mg

20 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un tapón y un sello de aluminio con tapa desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 frasco.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar bajo refrigeración (2 – 8°C). Proteger de la luz. No congelar.

### Tras la dilución

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y los tiempos de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.

## INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”.

## PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

Preparar la solución para infusión utilizando una técnica aséptica tal y como se indica a continuación:

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX<sup>®</sup> que se precisan y el número de viales necesarios de DARZALEX<sup>®</sup> en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX<sup>®</sup> sea entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas de otro tipo.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer un volumen de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa/envase de infusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX<sup>®</sup>.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX<sup>®</sup> y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9% (ver sección “Posología y modo de administración”). Las bolsas/envases de infusión deben

ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asépticas apropiadas. Desechar la parte sobrante sin usar que quede en el vial.

- Invertir suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Antes de la administración, hacer una inspección visual de los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas sólidas y cambios de color. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas, entre translúcidas y blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, cambios de color o partículas extrañas.
- Como DARZALEX<sup>®</sup> no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz. No congelar.
- Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando para ello un equipo de infusión con regulador de flujo y filtro incorporado estéril y apirógeno de polietersulfona (PES) con escasa fijación proteínica (tamaño de poro, 0,22 o 0,2 µm). Se deben usar equipos de administración de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX<sup>®</sup> no se debe administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- No se debe conservar y reutilizar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Representante: Johnson & Johnson de Uruguay S.A.

Av. Italia 7519 piso 3, Montevideo, Uruguay.

Reg. Imp. 651. Ley 15443.

Directora Técnica: Q.F. Daiana Cabrera.

Venta bajo receta profesional

Registro MSP N°: 44971 (100 mg/5 ml); 44972 (400 mg/20 ml)

### Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

Por teléfono: 000 405 296638

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en EMA julio, 2020.

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **DARZALEX<sup>®</sup> DARATUMUMAB 100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml Solución concentrada para infusión**

Vía intravenosa

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es DARZALEX<sup>®</sup> y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir DARZALEX<sup>®</sup>
3. Cómo se administra DARZALEX<sup>®</sup>
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DARZALEX<sup>®</sup>
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es DARZALEX<sup>®</sup> y para qué se utiliza**

##### **Qué es DARZALEX<sup>®</sup>**

DARZALEX<sup>®</sup> es un medicamento para el tratamiento del cáncer que contiene el principio activo daratumumab. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados “anticuerpos monoclonales”. Los anticuerpos monoclonales son proteínas cuya función es reconocer y unirse a dianas específicas del cuerpo. Daratumumab está diseñado para unirse a células cancerosas específicas del organismo, permitiendo al sistema inmunitario destruirlas.

##### **Para qué se utiliza DARZALEX<sup>®</sup>**

DARZALEX<sup>®</sup> se utiliza en adultos de 18 años de edad o más que padecen un tipo de cáncer denominado “mieloma múltiple”. Se trata de un cáncer de la médula ósea.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir DARZALEX<sup>®</sup>**

##### **No debe recibir DARZALEX<sup>®</sup>:**

- si es alérgico a daratumumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No debe recibir DARZALEX<sup>®</sup> si usted cumple el criterio anterior. Si no está seguro, consulte a su médico antes de empezar a recibir DARZALEX<sup>®</sup>.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a recibir DARZALEX<sup>®</sup>:

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

DARZALEX<sup>®</sup> se administra como infusión (goteo) en una vena. Antes y después de cada infusión de DARZALEX<sup>®</sup>, se le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión (consulte el apartado «Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>» en la sección 3). Estas reacciones se pueden producir durante la infusión o en los tres días después de la infusión.

En algunos casos puede tener una reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar o un erupción con picazón (urticaria).

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la infusión indicadas al comienzo de la sección 4.

Si presenta reacciones relacionadas con la infusión, es posible que necesite otros medicamentos o que sea necesario ralentizar o detener la infusión. La infusión se puede reanudar cuando estas reacciones desaparecen o mejoran.

Estas reacciones se producen sobre todo con la primera infusión. Si ya ha sufrido una reacción relacionada con la infusión, es menos probable que la vuelva a sufrir. Si sufre una reacción grave relacionada con la infusión, es posible que su médico decida no usar DARZALEX<sup>®</sup>.

### *Disminución del número de células sanguíneas*

DARZALEX<sup>®</sup> puede reducir el número de glóbulos blancos, células que ayudan a combatir las infecciones, y de otras células sanguíneas llamadas plaquetas, las cuales ayudan a coagular la sangre. Informe a su profesional sanitario si presenta fiebre o signos como hematomas o hemorragias.

### *Transfusiones de sangre*

Si necesita una transfusión de sangre, primero se le realizará un análisis de sangre para determinar su grupo sanguíneo. DARZALEX<sup>®</sup> puede afectar a los resultados de este análisis de sangre. Indique a la persona que realice la prueba que está usando DARZALEX<sup>®</sup>.

### *Hepatitis B*

Informe a su médico si alguna vez ha estado o pudiera estar actualmente infectado por el virus de la Hepatitis B. Esto se debe a que DARZALEX<sup>®</sup> podría causar que el virus de la Hepatitis B se reactivara nuevamente. Su médico lo examinará para detectar signos de esta infección antes, durante y algún tiempo después del tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>. Informe a su médico inmediatamente si empeora el cansancio, o experimenta una coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos.

### **Niños y adolescentes**

No se debe administrar DARZALEX<sup>®</sup> a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce cómo les afectará el medicamento.

### **Uso de DARZALEX<sup>®</sup> con Otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y medicamentos a base de plantas.

### **Embarazo**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir DARZALEX<sup>®</sup>.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe de inmediato a su médico. Usted y su médico decidirán si el beneficio de recibir el medicamento es mayor que el riesgo para el feto.

### **Anticoncepción**

Las mujeres que reciban DARZALEX<sup>®</sup> deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 3 meses siguientes al tratamiento.

### **Lactancia**

Usted y su médico decidirán si el beneficio de la lactancia es mayor que el riesgo para su bebé, ya que este medicamento puede pasar a la leche materna y se desconoce cómo puede afectar al bebé.

### **Conducción y uso de máquinas**

Puede que sienta cansancio después de tomar DARZALEX<sup>®</sup> lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

### **DARZALEX<sup>®</sup> contiene sodio**

Este medicamento contiene 9,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 5 ml. Esto equivale al 0,46% de la ingesta dietética diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene 37,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial de 20 ml. Esto equivale al 1,86% de la ingesta dietética diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo se administra DARZALEX<sup>®</sup>**

### **Cantidad administrada**

Su médico calculará la dosis y la pauta posológica de DARZALEX<sup>®</sup>. La dosis de DARZALEX<sup>®</sup> dependerá de su peso corporal.

La dosis inicial habitual de DARZALEX<sup>®</sup> es de 16 mg por kg de peso. DARZALEX<sup>®</sup> puede administrarse solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple. Cuando se administra solo, DARZALEX<sup>®</sup> se administra tal y como se indica a continuación:

- una vez por semana durante las primeras 8 semanas
- después una vez cada 2 semanas durante 16 semanas
- después de esto, una vez cada 4 semanas siempre y cuando su condición no empeore.

Cuando DARZALEX<sup>®</sup> se administra en combinación con otros medicamentos, su médico puede cambiar el tiempo entre las dosis, así también cuantos tratamientos usted va a recibir.

En la primera semana su médico podrá administrarle la dosis de DARZALEX<sup>®</sup> dividida en dos días consecutivos.

### **Cómo se administra el medicamento**

Un médico o enfermero le administrarán DARZALEX<sup>®</sup>. Se administra como goteo en una vena (“infusión intravenosa”) durante varias horas.

### **Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX<sup>®</sup>**

Es posible que se le administren medicamentos para disminuir las probabilidades de que contraiga herpes zóster.

Antes de cada infusión de DARZALEX<sup>®</sup> le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión. Estos pueden incluir:

- medicamentos para tratar las reacciones alérgicas (antihistamínicos)
- medicamentos para tratar la inflamación (corticosteroides)
- medicamentos para tratar la fiebre (como el paracetamol)

Después de cada infusión de DARZALEX<sup>®</sup> le administrarán medicamentos (como corticosteroides) para disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la infusión.

### **Personas con problemas respiratorios**

Si tiene problemas respiratorios, tales como asma o Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), le administrarán medicamentos inhalados que ayudan a tratar los problemas respiratorios:

- medicamentos para mantener abiertas las vías respiratorias de los pulmones (broncodilatadores)
- medicamentos para reducir la inflamación e irritación de los pulmones (corticosteroides)

### **Si recibe más DARZALEX<sup>®</sup> del que debe**

El médico o el enfermero le administrarán este medicamento. En el improbable caso de que se le administre una cantidad excesiva (sobredosis), su médico comprobará si presenta efectos adversos.

### **Si olvidó su cita para recibir DARZALEX<sup>®</sup>**

Es muy importante que acuda a todas sus citas para asegurarse de que el tratamiento funcione. Si olvida una cita, pida otra lo antes posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Reacciones relacionadas con la infusión**

Informe inmediatamente a su médico si durante la infusión o en los 3 días siguientes a ésta presenta alguno de los signos de una reacción relacionada con la infusión que se indican a continuación. Es posible que necesite otros medicamentos o que sea necesario ralentizar o detener la infusión.

Las siguientes reacciones son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- escalofríos

- dolor de garganta, tos
- sentirse enfermo (náuseas)
- vómitos
- picor, moqueo o congestión nasal
- dificultad para respirar u otros problemas al respirar

Otros síntomas frecuentes (afectan hasta 1 de cada 10 personas) son:

- molestias torácicas
- mareos o vértigo (hipotensión)
- picor
- sibilancias

Raros (pueden afectar hasta 1 en 1000 personas)

- reacción alérgica grave que podría incluir hinchazón de cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar o una erupción con picazón (urticaria).

Si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la infusión anteriormente mencionadas, informe a su médico de inmediato.

### Otros efectos adversos

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- fiebre
- sensación de mucho cansancio
- diarrea
- constipación
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- lesión nerviosa que puede causar hormigueo, entumecimiento o dolor
- presión arterial alta
- espasmos musculares
- manos, tobillos o pies hinchados
- debilidad
- dolor de espalda
- escalofríos
- infección pulmonar (neumonía)
- bronquitis
- infección de las vías respiratorias, como la nariz, los senos o la garganta
- número bajo de glóbulos rojos, los cuales transportan oxígeno en la sangre (anemia)
- número bajo de glóbulos blancos, los cuales ayudan a combatir las infecciones (neutropenia, linfopenia, leucopenia)
- número bajo de un tipo de células sanguíneas llamadas plaquetas, las cuales ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia)
- sensación extraña en la piel (como un hormigueo o cosquilleo).

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- latido cardíaco irregular (fibrilación auricular)
- acumulación de líquido en los pulmones, lo que conlleva dificultad para respirar
- gripe

- infección severa en todo el cuerpo (sepsis)
- infección urinaria
- deshidratación
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel bajo de calcio en la sangre
- inflamación del páncreas

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- inflamación del hígado (hepatitis)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de DARZALEX<sup>®</sup>**

DARZALEX<sup>®</sup> se conservará en el hospital o clínica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar bajo refrigeración (2 – 8°C). Proteger de la luz. No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario se deshará de los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de DARZALEX<sup>®</sup>**

- El principio activo es daratumumab.  
Cada vial de uso único de 5 ml contiene: Daratumumab 100 mg  
Cada vial de uso único de 20 ml contiene: Daratumumab 400 mg
- Los demás componentes son: Ácido acético glacial, acetato de sodio trihidrato, cloruro de sodio, manitol, polisorbato (20) y agua para inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

DARZALEX<sup>®</sup> es un concentrado para solución para infusión y se presenta como un líquido entre incoloro y amarillo.

#### DARZALEX<sup>®</sup> 100 mg

5 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un tapón y un sello de aluminio con tapa desprendible que contiene 100 mg de daratumumab.  
Tamaño de envase de 1 frasco.

### DARZALEX<sup>®</sup> 400 mg

20 ml de concentrado para solución para infusión en un frasco de vidrio Tipo 1 provisto de un tapón y un sello de aluminio con tapa desprendible que contiene 400 mg de daratumumab.

Tamaño de envase de 1 frasco.

### **Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario**

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

Preparar la solución para infusión utilizando una técnica aséptica tal y como se indica a continuación:

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX<sup>®</sup> que se precisan y el número de frascos necesarios de DARZALEX<sup>®</sup> en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX<sup>®</sup> sea entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas de otro tipo.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer un volumen de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa/envase de infusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX<sup>®</sup>.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX<sup>®</sup> y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9%. Las bolsas/envases de infusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asépticas apropiadas. Desechar la parte sobrante sin usar que quede en el frasco.
- Invertir suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Antes de la administración, hacer una inspección visual de los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas sólidas y cambios de color. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas, entre translúcidas y blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, cambios de color o partículas extrañas.
- Como DARZALEX<sup>®</sup> no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de infusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2°C y 8°C) y protegida de la luz. No congelar.
- Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando para ello un equipo de infusión con regulador de flujo y filtro incorporado estéril y apirógeno de polietersulfona (PES) con escasa fijación proteínica (tamaño de poro, 0,22 o 0,2 µm). Se deben usar equipos de administración de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- DARZALEX<sup>®</sup> no se debe administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- No se debe conservar y reutilizar ninguna parte sobrante de la solución para infusión sin usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Representante: Johnson & Johnson de Uruguay S.A.

Av. Italia 7519 piso 3, Montevideo, Uruguay.

Reg. Imp. 651. Ley 15443.

Directora Técnica: Q.F. Daiana Cabrera.

Venta bajo receta profesional

Registro MSP N°: 44971 (100 mg/5 ml); 44972 (400 mg/20 ml)

### **Centro de Atención al Cliente**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)

**Por teléfono:** 000 405 296638

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:** Basado en EMA julio, 2020.