

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene 100 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab por ml).
Cada vial de 20 ml contiene 400 mg de daratumumab (20 mg de daratumumab por ml).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1κ contra el antígeno CD38, producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino [OHC]) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de 5 ml y de 20 ml de DARZALEX contiene 0,4 mmol y 1,6 mmol (9,3 mg y 37,3 mg) de sodio, respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.
La solución es entre incolora y amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DARZALEX está indicado:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- 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.

4.2 Posología y forma de administración

DARZALEX se debe administrar por un profesional sanitario en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) con daratumumab. Ver más adelante “Medicamentos concomitantes recomendados”, “Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión” y la sección 4.4.

Posología

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

La dosis recomendada de DARZALEX es de 16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona (Rd) (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia

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

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años).

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

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 perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: 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 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

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 5.1.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La dosis recomendada de DARZALEX es de 16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: 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 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia a dosis altas y TAPH		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 1 tras la reanudación del tratamiento después del TAPH.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y en dosis de 40 mg los días 1-2 y de 20 mg en los días de administración subsiguientes (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. La dexametasona a dosis de 20 mg se debe administrar los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

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 perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib y dexametasona (Vd) (ciclos de tratamiento de 3 semanas)

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

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos de tratamiento con bortezomib o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años, con peso insuficiente (IMC < 18,5), con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Velocidades de perfusión

Tras la dilución, la perfusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa con la velocidad de perfusión inicial indicada a continuación en la Tabla 5. Los incrementos de la velocidad de perfusión se deben considerar sólo en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

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 5 a continuación.

Tabla 5: Velocidades de perfusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incrementos de la velocidad ^a	Velocidad máxima
Perfusión de la semana 1				
<i>Opción 1 (perfusión 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 (perfusión 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
Perfusión de la semana 2 (16 mg/kg)^b	500 ml	50 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h
Perfusiones subsiguientes (a partir de la semana 3, 16 mg/kg)^c	500 ml	100 ml/h	50 ml/h cada hora	200 ml/h

^a Sólo se debe considerar un aumento escalonado de la velocidad de perfusión en ausencia de reacciones relacionadas con la perfusión.

^b Se debe usar un volumen de dilución de 500 ml para la dosis de 16 mg/kg solamente si no se han producido RRP's en la semana anterior. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1 000 ml.

^c Sólo se debe usar una velocidad inicial modificada (100 ml/h) para las perfusiones subsiguientes (es decir, a partir de la semana 3) si no se han producido RRP's durante las perfusiones anteriores. De lo contrario, continuar siguiendo las instrucciones indicadas en la tabla para la velocidad de perfusión de la semana 2.

Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión

Se deben administrar medicamentos previos a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) antes del tratamiento con DARZALEX.

En caso de RRP's de cualquier grado/intensidad, interrumpir inmediatamente la perfusión de DARZALEX y tratar los síntomas.

El tratamiento de las RRP's puede requerir además la reducción de la velocidad de perfusión o la interrupción del tratamiento con DARZALEX tal como se indica más adelante (ver sección 4.4).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se debe reanudar la perfusión 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 perfusión con los incrementos e intervalos clínicamente adecuados hasta una velocidad máxima de 200 ml/h (Tabla 5).
- Grado 3 (grave): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se puede considerar la posibilidad de reanudar la perfusión 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 perfusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 5). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX en caso de aparición de una tercera reacción relacionada con la perfusión de Grado 3 o superior.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis prevista de DARZALEX, 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. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver sección 4.4). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX, ver la correspondiente Ficha Técnica.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la perfusión

Para reducir el riesgo de RRP's, se deben administrar a todos los pacientes medicamentos previos a la perfusión 1-3 horas antes de cada perfusión de DARZALEX de la siguiente forma:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, 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 perfusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide administrado como tratamiento específico de base, la dosis de dexametasona servirá en su lugar como medicamento previo a la perfusión los días de perfusión de DARZALEX (ver sección 5.1).
La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera perfusión de DARZALEX, y se puede considerar su administración por vía oral para las perfusiones subsiguientes. No se deben tomar corticosteroides adicionales como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) los días de la perfusión de DARZALEX cuando los pacientes ya hayan recibido dexametasona como medicamento previo a la perfusión.
- 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).

Medicamento posterior a la perfusión

Se deben administrar medicamentos posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de RRP's 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 perfusión).

Tratamiento en combinación:

Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la perfusión de DARZALEX. No obstante, si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona, prednisona) el día siguiente a la perfusión de DARZALEX, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la perfusión (ver sección 5.1).

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la perfusión 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 perfusión 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 5.2).

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 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

DARZALEX se administra por vía intravenosa. Se administra en forma de perfusión 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 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

DARZALEX puede causar RRP's graves, incluidas reacciones anafilácticas (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser potencialmente mortales y se han notificado resultados mortales.

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

En estudios clínicos, se han notificado RRP's en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX.

La mayoría de las RRP's se produjeron con la primera perfusión y fueron de Grado 1-2 (ver sección 4.8). El cuatro por ciento de todos los pacientes presentaron una RRP en más de una perfusión. 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 4.8).

Se debe medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRP's antes del tratamiento con DARZALEX. La perfusión de DARZALEX se debe interrumpir ante cualquier RRP de cualquier intensidad y se debe instaurar tratamiento médico/de apoyo para las RRP's según proceda. En los pacientes con RRP's de Grado 1, 2 o 3, al reanudar la perfusión se debe reducir la velocidad de perfusión. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción a la perfusión potencialmente mortal (Grado 4), se debe iniciar inmediatamente una reanimación urgente adecuada. El tratamiento con DARZALEX se debe suspender de inmediato y de forma permanente (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Para reducir el riesgo de RRP's diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las perfusiones de DARZALEX. Además, se debe considerar usar medicamentos posteriores a la perfusión (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 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por el tratamiento de base (ver sección 4.8).

Se debe realizar 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. Se debe controlar a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. 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 perfusión 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 4.5). 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 Servicio de Transfusiones.

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 4.5). 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 notificado casos de reactivación del virus de la Hepatitis B, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con DARZALEX. Se debe realizar un escrutinio de la infección por el VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con DARZALEX.

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. 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 experto en hepatitis según lo indicado clínicamente.

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

Excipientes

Cada vial de 5 ml y de 20 ml de DARZALEX 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Como anticuerpo monoclonal IgG1 κ , 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 fármacos de molécula pequeña.

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 4.4). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotreitól (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 4.4).

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 persistente muy buena, cuando se sospeche interferencia con daratumumab, se considerará el uso de un ensayo IF específico de daratumumab validado para diferenciar daratumumab de cualquier resto de proteína M endógena en el suero del paciente, con el fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

4.6 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 por la leche materna humana o animal.

La IgG materna se excreta por la leche materna humana, pero no pasa a las circulaciones del neonato ni del recién nacido/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 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 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DARZALEX 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) fueron RRP, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, 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 ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX. Los datos reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2 066 pacientes con mieloma múltiple, entre ellos 1 910 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con tratamientos estándar y 156 pacientes que recibieron DARZALEX en monoterapia. Se incluyen también las reacciones adversas poscomercialización.

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 6: 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	Infección del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuentes	41	3
	Bronquitis ^a		17	2
	Neumonía ^a		16	10
	Infección del tracto urinario	Frecuentes	8	1
	Gripe		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Infección por citomegalovirus ^a		1	<1*
Reactivación del Virus de la Hepatitis B ^b	Poco frecuentes	-	-	

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	44	39
	Trombocitopenia ^a	frecuentes	31	19
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		12	6
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^b	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
	Cefalea		12	<1*
	Parestesia		11	<1
	Síncope	Frecuentes	2	2*
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	4	1
Trastornos vasculares	Hipertensión ^a	Muy frecuentes	10	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	Muy frecuentes	25	<1*
	Disnea ^a	frecuentes	21	3
	Edema pulmonar ^a	Frecuentes	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Muy frecuentes	33	1
	Diarrea	frecuentes	32	4
	Náuseas		26	2*
	Vómitos		16	1*
	Pancreatitis ^a	Frecuentes	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy frecuentes	18	2
	Espasmos musculares	frecuentes	14	<1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	26	4
	Edema periférico ^a	frecuentes	26	1
	Fiebre		23	2
	Astenia		21	2
	Escalofríos	Frecuentes	9	<1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión ^c	Muy frecuentes	40	4

* No de Grado 4

^a Indica la agrupación de términos

^b Reacción adversa poscomercialización

^c Reacción relacionada con la perfusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la perfusión, ver más adelante

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N=2 066), la incidencia de RRPs de cualquier grado fue del 37% con la primera perfusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, del 2% con la perfusión de la semana 2 y del 6% de forma acumulada con las perfusiones subsiguientes.

Menos del 1% de los pacientes presentó una RRP de Grado 3/4 con la perfusión 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 perfusión 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 RRP graves incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras RRP adversas incluyeron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas (ver sección 4.4).

Cuando se interrumpió la administración de DARZALEX en el contexto de un TAPH (estudio MMY3006) durante una mediana de 3,75 (intervalo: 2,4; 6,9) meses, al reanudar la administración de DARZALEX, la incidencia de RRP fue del 11% en la primera perfusión después del TAPH. La velocidad de perfusión/volumen de dilución utilizada cuando se reanudó el tratamiento fue la que se utilizó para la última perfusión de DARZALEX antes de la interrupción para el TAPH. Las RRP que se produjeron al reanudar el tratamiento con DARZALEX después del TAPH 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 en combinación (n=97) recibieron la primera dosis de daratumumab de 16 mg/kg en la semana 1 dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg el Día 1 y el Día 2, respectivamente. La incidencia de RRP de cualquier grado fue del 42%, el 36% de los pacientes experimentaron RRP 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 perfusión debido a reacciones fue del 30%. La mediana de la duración de las perfusiones fue de 4,2 h para el Día 1 de la semana 1, de 4,2 h para el Día 2 de la semana 1 y de 3,4 horas para las perfusiones subsiguientes.

Infecciones

En los pacientes que recibieron DARZALEX como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes infecciones de Grado 3 ó 4:

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 28%, 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 ó 4) notificada con mayor frecuencia en los estudios. En estudios con control activo, las interrupciones del tratamiento debidas a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales fueron principalmente debidas a neumonía y septicemia. En pacientes tratados con DARZALEX como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes infecciones mortales (Grado 5):

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Estudios en pacientes de nuevo diagnóstico: 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 poscomercialización.

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 de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, 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 sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

De los 2 459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenían entre 65 y 75 años de edad, y el 15% tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia basadas en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue superior en los pacientes más mayores que en los más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento (n=1 213), las reacciones adversas graves más frecuentes que tuvieron lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=710), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 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** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1 κ 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_{regs}) y células B reguladoras (CD38+B_{regs}) 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^{dim}) 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 pacientes tratados con daratumumab intravenoso en los ensayos clínicos, menos del 1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab durante el tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

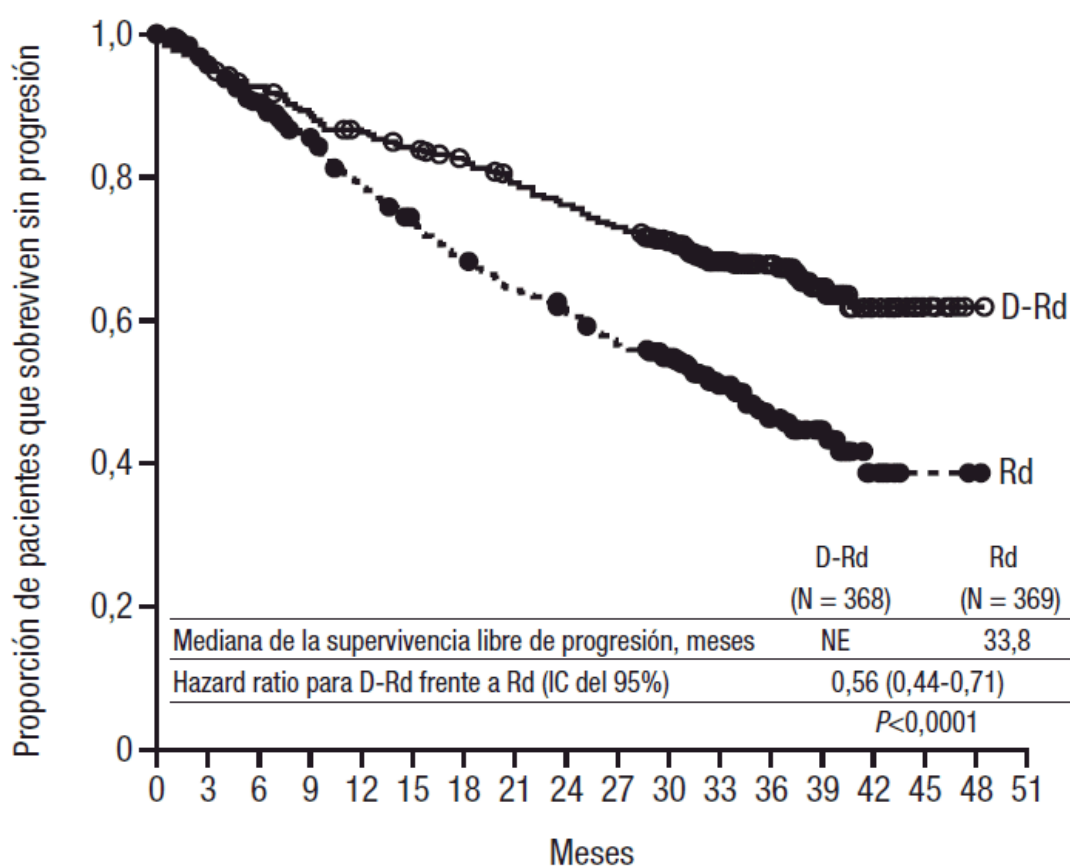
Tratamiento en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

En el estudio MMY3008, un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX 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 perfusión de DARZALEX, la dosis de dexametasona se administró como medicamento previo a la perfusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. 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 ≥ 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 ≥ 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



Nº 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 7 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3008.

Tabla 7: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de p ^b	<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 ^b	< 0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor de p ^b	< 0,0001	
Tasa de EMR negativa ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC del 95% ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
Valor de p ^e	< 0,0001	

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

- ^a Basado en la población por intención de tratar.
- ^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.
- ^c Basado en un umbral de 10^{-5}
- ^d 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.
- ^e 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.

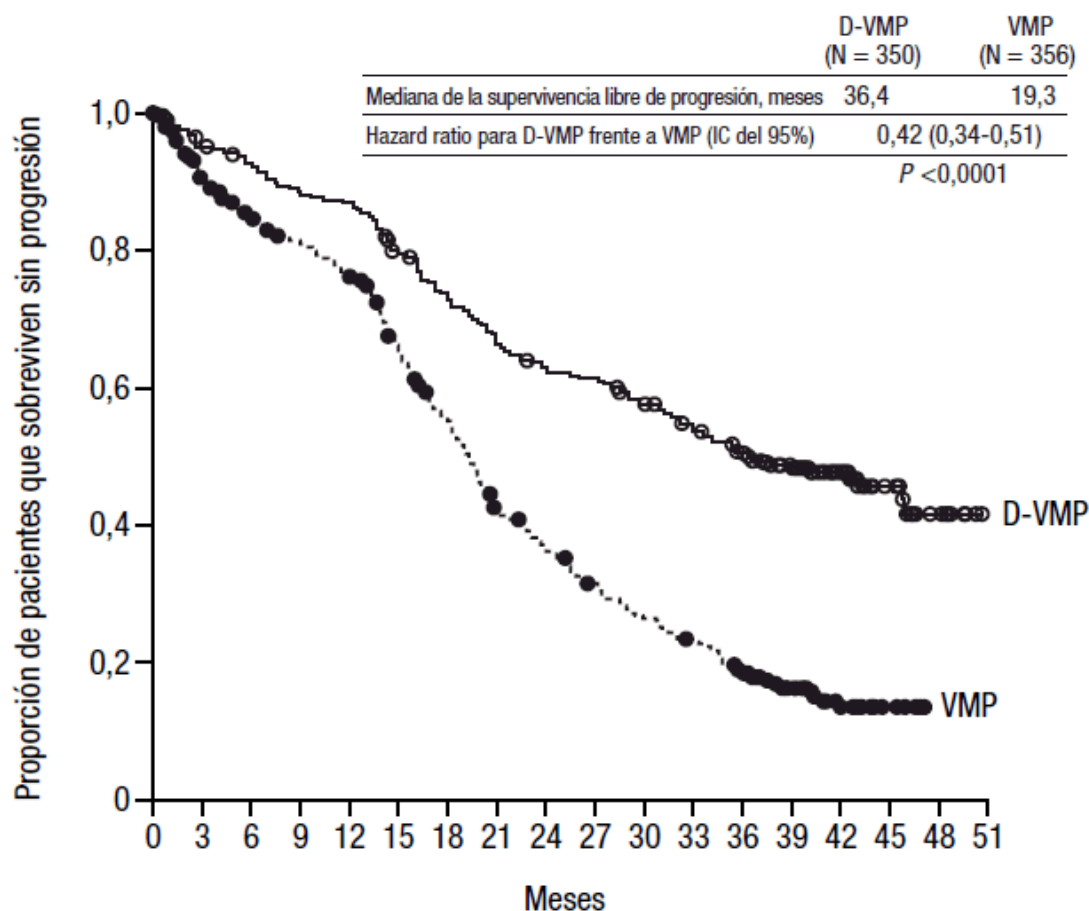
Tratamiento en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

En el estudio MMY3007, ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² 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/m² y prednisona a dosis de 60 mg/m² se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). El tratamiento con DARZALEX 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 ≥ 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 en la supervivencia global (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 tras una mediana de seguimiento de 40 meses continuaron 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; $p<0,0001$), lo que representa una reducción del 58% 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

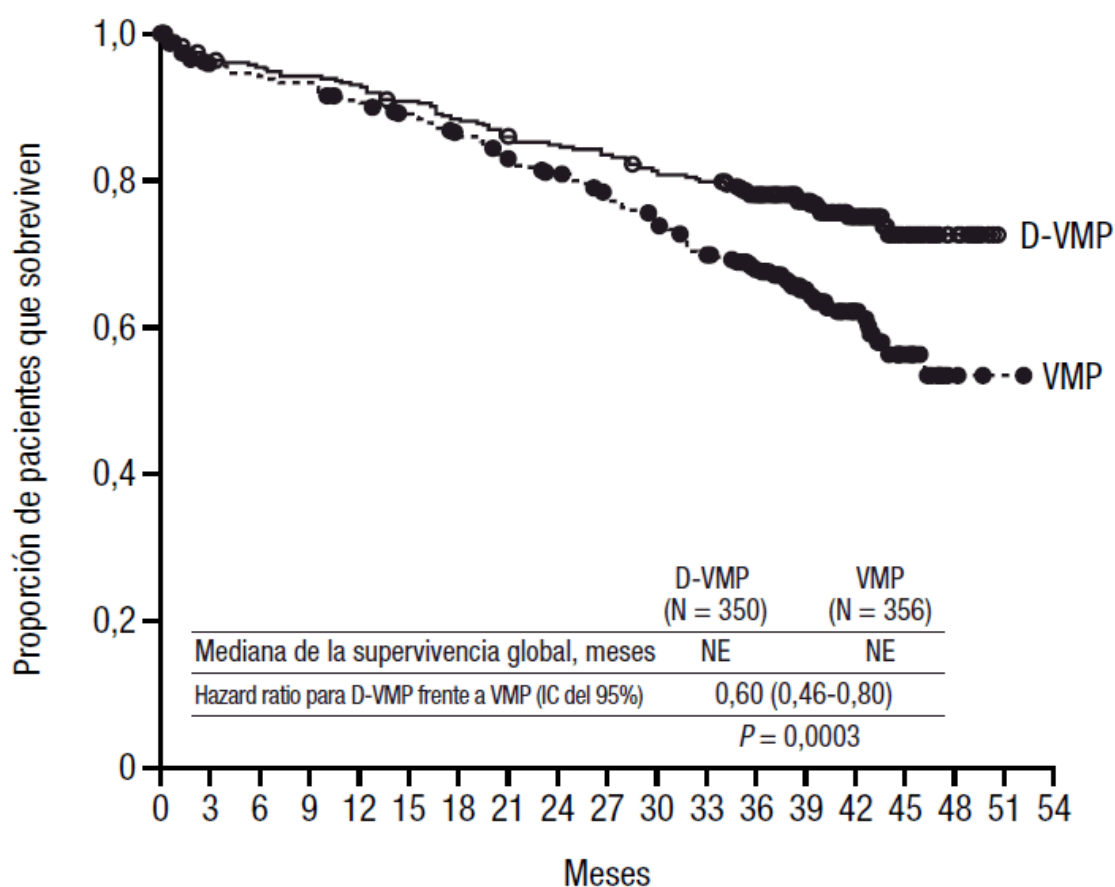


Nº en riesgo

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

Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, el grupo de D-VMP ha mostrado una ventaja en la supervivencia global (SG) sobre el grupo de VMP (HR=0,60; IC del 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), lo que representa una reducción del 40% en el riesgo de muerte en pacientes tratados con D-VMP. La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos.

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



Nº 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 8 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3007.

Tabla 8: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor de p ^b	<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%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC del 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor de p ^e	<0,0001	

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵.

^d 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.

^e 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 progenitores hematopoyéticos (TAPH):

El estudio MMY3006 es un estudio formado por 2 Partes, 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 subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² 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 perfusión de DARZALEX, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicamento previo a la perfusión. 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). Todos los pacientes tenían ≤ 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 9: Resultados de eficacia del estudio MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valor de p ^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 ^{c,d} 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% ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
EMR negativa en combinación con RC o mejor ^c 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% ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵

^d Independientemente de la respuesta según IMWG

^e 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 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 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 progenitores hematopoyéticos (TAPH). 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 doblemente 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 10 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 10: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

Crterios de valoración de la eficacia	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+MBRP+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
Muy Buena respuesta parcial (MBRP) [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)

¹ 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 doblemente 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:

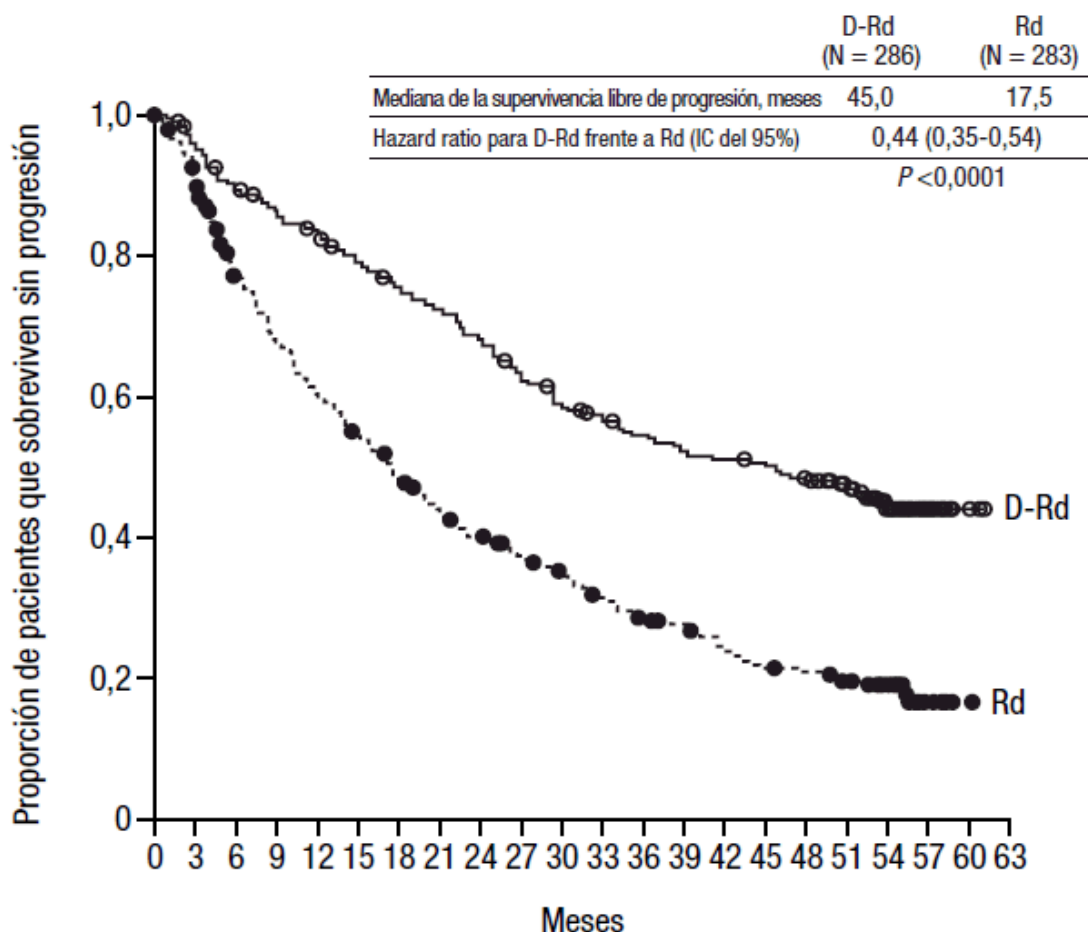
En el estudio MMY3003, un ensayo fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en 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 perfusión de DARZALEX, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. 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 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 ≥ 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 principal de la 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 tras una mediana de seguimiento de 55 meses continuaron 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 fue de 45,0 meses en el grupo de DRd y de 17,5 meses en el grupo de Rd (HR=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



Nº 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 11 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

Tabla 11: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003

Número de pacientes evaluables por la respuesta	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	<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%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio con IC del 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
Valor de p ^d	<0,0001	

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

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DRd.

^d 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:

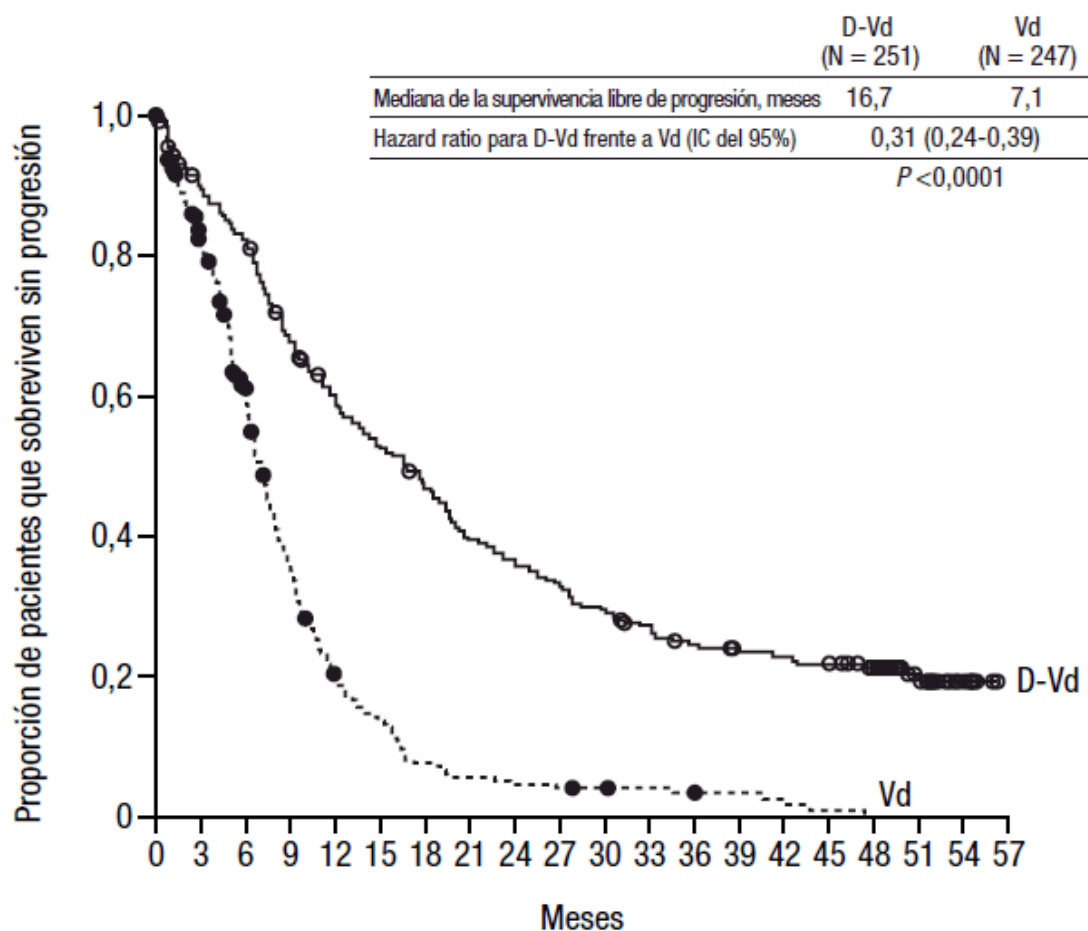
En el estudio MMY3004, un ensayo de fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² 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 perfusión de DARZALEX se administraron 20 mg de dexametasona como medicamento previo a la perfusión. El tratamiento con DARZALEX 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 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 ≥ 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 había sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; valor de $p < 0,0001$). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado tras una mediana de seguimiento de 50 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd. La mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el grupo de DVd y de 7,1 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; valor de $p < 0,0001$), 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



Nº 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 12 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

Tabla 12: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004

Número de pacientes evaluables por la respuesta	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	<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%) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Odds ratio con IC del 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
Valor de p ^d	0,0001	

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

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DVd.

^d 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.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con DARZALEX en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 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 perfusión 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 semivida terminal aumenta al aumentar la dosis y con la administración repetida. La semivida terminal estimada media (desviación estándar [DE]) de daratumumab después de la primera dosis de 16 mg/kg fue de 9 (4,3) días. La semivida 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 semivida media (DE) asociada a la eliminación lineal inespecífica fue de aproximadamente 18 (9) días; esta es la semivida 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 perfusión. 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 perfusión), 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 semivida 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 perfusión 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 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 más 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 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] ≥90 ml/min), 621 con insuficiencia renal leve (CRCL <90 y ≥60 ml/min), 523 con insuficiencia renal moderada (CRCL <60 y ≥30 ml/min) y 27 con insuficiencia renal grave o enfermedad 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 entre 1,0 x LSN y 1,5 x LSN o AST > LSN) y a 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (BT entre >1,5 x LSN y 3,0 x LSN; n=7) o grave (BT >3,0 x 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=1 371) y de otras razas (n=242).

5.3 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
Manitol (E421)
Polisorbato 20
Acetato de sodio trihidratado
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe mezclar con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

24 meses

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 perfusión) a temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C) y con luz ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado en un vial de vidrio Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 100 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 vial.

20 ml de concentrado en un vial de vidrio de Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 400 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 vial.

DARZALEX también está disponible como un envase de inicio conteniendo 11 viales: (6 viales de 5 ml + 5 viales de 20 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

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

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX que se precisan y el número de viales necesarios de DARZALEX en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX 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 perfusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de perfusión que contenga cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 4.2). Las bolsas/envases de perfusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asepticas 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 no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de perfusión) 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 perfusión intravenosa utilizando para ello un equipo de perfusión 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 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 perfusión 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002
EU/1/16/1101/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Mayo 2016
Fecha de la última renovación: 24 Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 1 800 mg solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1 800 mg de daratumumab (120 mg de daratumumab por ml).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 κ contra el antígeno CD38, producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino [OHC]) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 735,1 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es entre transparente y opalescente, entre incolora y amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mieloma múltiple

DARZALEX está indicado:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- 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 combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido un tratamiento previo conteniendo un inhibidor del proteasoma y lenalidomida y fuesen refractarios a lenalidomida, o que han recibido al menos dos tratamientos previos que incluyan lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y hayan presentado progresión de la enfermedad durante o después del último tratamiento (ver sección 5.1).
- 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.

Amiloidosis AL

DARZALEX está indicado en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL, por sus siglas en inglés) de nuevo diagnóstico.

4.2 Posología y forma de administración

DARZALEX formulación subcutánea no está indicada para la administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea, utilizando las dosis especificadas.

DARZALEX se debe administrar por un profesional sanitario, y la primera dosis se debe administrar en un entorno donde se disponga de equipamiento para la reanimación.

Es importante comprobar las etiquetas del vial para asegurarse de que se va a administrar la formulación correspondiente (intravenosa o subcutánea) y dosis adecuadas al paciente, tal y como se ha prescrito.

Los pacientes que están actualmente en tratamiento con daratumumab formulación intravenosa, pueden comenzar el tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea como una alternativa a la formulación intravenosa de daratumumab comenzando en la siguiente dosis pautada.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) con daratumumab. Ver a continuación “Medicamentos concomitantes recomendados” y la sección 4.4.

Posología

Mieloma múltiple

Pauta posológica en combinación con lenalidomida o pomalidomida (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1 800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con lenalidomida y dexametasona (Rd), pomalidomida y dexametasona (Pd) (ciclos de tratamiento de 4 semanas) y en monoterapia

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

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años).

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

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

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1 800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: 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 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

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 solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1.

Pauta posológica en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1 800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: 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 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia a dosis altas y TAPH		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 1 tras la reanudación del tratamiento después del TAPH.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y en dosis de 40 mg los días 1-2 y de 20 mg en los días de administración subsiguientes (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. La dexametasona a dosis de 20 mg se debe administrar los días 1, 2, 8, 9, 15, 16 en los ciclos 5 y 6.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

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

La dosis recomendada de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1 800 mg, administrados durante aproximadamente 3-5 minutos conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib y dexametasona (Vd) (ciclos de tratamiento de 3 semanas)

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

^a La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

La dexametasona se debe administrar en dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de los 8 primeros ciclos de tratamiento con bortezomib o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los

pacientes >75 años, con peso insuficiente (IMC < 18,5), con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides.

Para la dosis y la pauta posológica de los medicamentos administrados con DARZALEX solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Amiloidosis AL

Pauta posológica en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclos de tratamiento de 4 semanas)

La dosis recomendada es de 1 800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea administrada durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con la siguiente pauta posológica en la Tabla 5.

Tabla 5: Pauta posológica de DARZALEX para la amiloidosis AL en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona ([VCd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)^a

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

^a En el ensayo clínico, DARZALEX fue administrado hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 24 ciclos (~2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio.

^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9

^c 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 solución inyectable subcutánea, ver sección 5.1 y la correspondiente Ficha Técnica.

Dosis olvidada

Si se omite una dosis prevista de DARZALEX, 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. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver sección 4.4). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX, ver la correspondiente Ficha Técnica.

En los estudios clínicos, no fue necesario modificar la velocidad de administración ni la dosis de DARZALEX solución inyectable subcutánea para controlar las RRP.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Para reducir el riesgo de RRP, se deben administrar a todos los pacientes medicamentos (orales o intravenosos) previos a la inyección, 1-3 horas antes de cada administración de DARZALEX solución inyectable subcutánea de la siguiente forma:

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, se puede reducir la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.
 - Tratamiento en combinación:
Dexametasona 20 mg (o equivalente), administrada antes de cada inyección de DARZALEX solución inyectable subcutánea. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide administrado como tratamiento específico de base, la dosis de

dexametasona servirá en su lugar como medicamento previo a la inyección los días de administración de DARZALEX (ver sección 5.1).

No se deben tomar corticosteroides adicionales como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) los días de la administración de DARZALEX cuando los pacientes ya hayan recibido dexametasona (o equivalente) como medicamento previo a la inyección.

- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1 000 mg).
- Antihistamínico (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa).

Medicamento posterior a la inyección

Se deben administrar medicamentos posteriores a la inyección para reducir el riesgo de RRP s 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 inyecciones (empezando el día después de la inyección).
- **Tratamiento en combinación:**
Se debe considerar administrar metilprednisolona oral en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la inyección de DARZALEX. No obstante, si se administra un corticosteroide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona, prednisona) el día siguiente a la inyección de DARZALEX, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales posteriores a la inyección (ver sección 5.1).

Después de las tres primeras inyecciones, si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia, se puede suspender la administración de corticosteroides posteriores a la inyección (excepto los corticosteroides pautados como tratamiento de base).

Adicionalmente, en los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las cuatro primeras inyecciones, si el paciente no presenta ninguna RRP de importancia, se pueden suspender estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección 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 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX en niños menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Peso corporal (>120 kg)

Un número limitado de pacientes con peso corporal >120 kg han sido estudiados usando la dosis fija (1 800 mg) de DARZALEX solución inyectable subcutánea y la eficacia en estos pacientes no ha sido

establecida. Actualmente no se pueden realizar recomendaciones de ajuste de dosis en función del peso corporal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración

DARZALEX formulación subcutánea no está indicado para la administración intravenosa y se debe administrar únicamente mediante inyección subcutánea, utilizando las dosis especificadas. Para consultar las precauciones especiales antes de la administración, ver sección 6.6.

Para evitar obstruir la aguja, acoplar la aguja hipodérmica o el kit de perfusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

Inyectar 15 ml de DARZALEX solución inyectable subcutánea en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 7,5 cm a la derecha o a la izquierda del ombligo durante aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX solución inyectable subcutánea en otras zonas del cuerpo ya que no hay datos disponibles.

En inyecciones sucesivas se deben alternar las zonas de administración.

DARZALEX solución inyectable subcutánea no se debe inyectar nunca en zonas de la piel que muestren enrojecimiento, hematomas, sensibilidad, endurecimiento o zonas en donde haya cicatrices.

Pausar o reducir la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. Si el dolor no remite al reducir la velocidad de inyección, se puede optar por administrar el resto de la dosis en una segunda zona de inyección en la zona opuesta del abdomen.

Durante el tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea, no administrar otros medicamentos por vía subcutánea en la misma zona que DARZALEX.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la perfusión

DARZALEX solución inyectable subcutánea puede provocar RRP graves y/o serias, incluyendo reacciones anafilácticas. En los estudios clínicos, aproximadamente el 9 % (74/832) de los pacientes experimentaron una RRP. La mayoría de las RRP se produjeron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2. El 1 % de los pacientes experimentó una RRP en las inyecciones posteriores (ver sección 4.8).

La mediana del tiempo hasta la aparición de las RRP tras la inyección de DARZALEX fue de 3,2 horas (intervalo: 0,15-83 horas). La mayoría de las RRP se produjeron el día del tratamiento. Se observaron RRP diferidas en el 1 % de los pacientes.

Los signos y síntomas de las RRP pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias además de fiebre, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Se han observado reacciones graves, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia (ver sección 4.8).

Se debe medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides; así como monitorizarles e informarles sobre las RRP, especialmente durante y después de la primera y

segunda inyección. Si se produce una reacción anafiláctica o una reacción potencialmente mortal (Grado 4), se debe iniciar inmediatamente el correspondiente tratamiento de emergencia. El tratamiento con DARZALEX se debe suspender de inmediato y de forma permanente (ver secciones 4.2 y 4.3).

Para reducir el riesgo de RRPd diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de la inyección de DARZALEX (ver sección 4.2). Los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica podrían requerir medicamentos posteriores a la inyección adicionales para tratar las complicaciones respiratorias. Se debe considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección (p. ej., broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides inhalados) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

DARZALEX puede aumentar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por el tratamiento de base (ver sección 4.8).

Se debe realizar un seguimiento periódico de los recuentos completos de células sanguíneas durante el tratamiento conforme a la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Se debe controlar a los pacientes con neutropenia en búsqueda de signos de infección. Puede ser necesario retrasar la administración de DARZALEX para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas. Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con DARZALEX formulación subcutánea; no obstante, ésta no se asoció a un incremento de la tasa de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. 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 administración 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 4.5). 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 Servicio de Transfusiones.

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 4.5). 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 notificado casos de reactivación del virus de la Hepatitis B, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con DARZALEX. Se debe realizar un escrutinio de la infección por el VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con DARZALEX.

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. 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 experto en hepatitis según lo indicado clínicamente.

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

Peso corporal (>120 kg)

Existe la posibilidad de una reducción de la eficacia de DARZALEX solución inyectable subcutánea en pacientes con peso corporal >120 kg (ver secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes

Este medicamento contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento (ver sección 2).

Este medicamento también contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

Como anticuerpo monoclonal IgG1 κ , 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 con las formulaciones intravenosa o subcutánea de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona indicaron que no había una interacción farmacológica clínicamente significativa entre daratumumab y estos fármacos de molécula pequeña.

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 4.4). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotreitól (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 4.4).

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 persistente muy buena, cuando se sospeche interferencia con daratumumab, se considerará el uso de un ensayo IF específico de daratumumab validado para diferenciar daratumumab de cualquier resto de proteína M endógena en el suero del paciente, con el fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

4.6 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 por la leche materna humana o animal.

La IgG materna se excreta por la leche materna humana, pero no pasa a las circulaciones del neonato ni del recién nacido/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 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 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DARZALEX 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de pacientes) con daratumumab (tanto con la formulación intravenosa como con la subcutánea) administrado tanto en monoterapia como en combinación fueron RRPs, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea, fibrilación auricular y síncope.

El perfil de seguridad de DARZALEX formulación subcutánea fue similar al de la formulación intravenosa, con la excepción de una tasa inferior de RRPs. En el estudio de fase III MMY3012, la neutropenia fue la única reacción adversa notificada con una frecuencia $\geq 5\%$ mayor con DARZALEX formulación subcutánea en comparación con daratumumab intravenoso (Grado 3 o 4: 13% frente al 8%, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea o con la formulación intravenosa de daratumumab.

Los datos reflejan la exposición a DARZALEX formulación subcutánea (1 800 mg) en 639 pacientes con mieloma múltiple (MM). Los datos incluyen 260 pacientes de un ensayo de fase III con control

activo (estudio MMY3012) que recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea como monoterapia y 149 pacientes de un ensayo de fase III con control activo (MMY3013) que recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd). Los datos también reflejan tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia (N=31, MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en el que los pacientes recibieron DARZALEX solución inyectable subcutánea en combinación, bien con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n=67), o con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n=65) o con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n=67). Además, los datos reflejan la exposición de 193 pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico de un ensayo de fase III con control activo (estudio AMY3001), en el que los pacientes recibieron DARZALEX formulación subcutánea en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd).

Los datos de seguridad también reflejan la exposición a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en 2 324 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1 910 pacientes que recibieron daratumumab intravenoso en combinación con tratamientos de base y 414 pacientes que recibieron daratumumab intravenoso en monoterapia. Se incluyen también las reacciones adversas poscomercialización.

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 6: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuente	37	2
	Neumonía ^a		17	10
	Bronquitis ^a		14	1
	Infección del tracto urinario	Frecuente	6	1
	Gripe		4	1 [#]
	Sepsis ^a		4	3
	Infección por citomegalovirus ^a	Poco frecuente	<1	<1 [#]
Reactivación del Virus de la Hepatitis B ^a	<1		<1	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a	Muy frecuente	39	33
	Trombocitopenia ^a		29	17
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		11	6
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^b	Rara	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuente	10	1
	Hiper glucemia	Frecuente	6	3
	Hipocalcemia		5	1
	Deshidratación		2	1 [#]
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente	15	1 [#]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuente	26	3
	Cefalea		10	<1 [#]
	Mareo	Frecuente	9	<1 [#]
	Parestesia		9	<1
	Síncope		3	2 [#]
Trastornos cardíacos	Fibrilación auricular	Frecuente	3	1

Trastornos vasculares	Hipertensión ^a	Frecuente	9	4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	Muy frecuente	21	<1 [#]
	Disnea ^a		18	2
	Edema pulmonar ^a	Frecuente	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	29	4
	Estreñimiento		28	1
	Náuseas		22	1 [#]
	Vómitos		14	1 [#]
	Pancreatitis ^a	Frecuente	1	<1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Muy frecuente	10	1 [#]
	Prurito	Frecuente	6	<1 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Muy frecuente	16	2
	Espasmos musculares		11	<1 [#]
	Artralgia		10	<1 [#]
	Dolor torácico musculoesquelético	Frecuente	6	<1 [#]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	Muy frecuente	23	4
	Edema periférico ^a		22	1
	Fiebre		21	1
	Astenia		18	2
	Escalofríos	Frecuente	8	<1 [#]
	Reacciones en el lugar de la inyección ^{d,e}		8	0
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión ^c			
	Daratumumab intravenoso ^f	Muy frecuente	39	5
	Daratumumab subcutáneo ^e	Frecuente	9	1 [#]

[#] Ninguna de grado 4

^a Indica la agrupación de términos.

^b Basado en las reacciones adversas poscomercialización.

^c Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen términos definidos por los investigadores como relacionados con la perfusión/inyección de daratumumab.

^d Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen términos definidos por los investigadores como relacionados con la inyección de daratumumab.

^e Frecuencia basada solamente en los estudios de daratumumab subcutáneo (N=832).

^f Frecuencia basada solamente en los estudios de daratumumab intravenoso (N=2 324).

Nota: Basado en 3 156 pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab intravenoso o daratumumab subcutáneo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

En estudios clínicos (tratamiento en monoterapia y en combinación; N=832) realizados con DARZALEX formulación subcutánea, la incidencia de RRPs de todos los grados fue del 8,2% con la primera inyección de DARZALEX (1 800 mg, semana 1), del 0,4% con la inyección de la semana 2 y del 1,1% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRPs de Grado 3 en el 0,8% de los pacientes. Ninguno de los pacientes presentó RRPs de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRPs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias, así como fiebre, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Se han producido reacciones graves, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia (ver sección 4.4).

Reacciones en el lugar de inyección (RLI)

En estudios clínicos (N=832) realizados con DARZALEX formulación subcutánea, la incidencia de reacciones en el lugar de inyección de todos los grados fue del 7,7%. No se produjeron RLI de Grado 3 o 4. La RLI más frecuente (>1%) en el lugar de la inyección fue eritema.

Infecciones

En los pacientes con mieloma múltiple que recibieron daratumumab como monoterapia, la incidencia global de infecciones fue similar entre los grupos de DARZALEX formulación subcutánea (52,9%) y de daratumumab intravenoso (50,0%). También se produjeron infecciones de Grado 3 o 4 a frecuencias similares entre DARZALEX formulación subcutánea (11,7%) y daratumumab intravenoso (14,3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y raramente provocaron interrupción del tratamiento. La neumonía fue la infección de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en todos los estudios. En estudios con control activo, las interrupciones del tratamiento debidas a infecciones ocurrieron en el 1%-4% de los pacientes. Las infecciones mortales fueron principalmente debidas a neumonía y septicemia.

En los pacientes con mieloma múltiple que recibieron tratamiento con daratumumab intravenoso 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: 28%, Rd: 23%; DPd: 28%.

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

Infecciones de Grado 5 (mortales):

Estudios en pacientes con enfermedad en recaída/refractaria: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%.

Estudios en pacientes de nuevo diagnóstico: D-VMP: 1%, VMP: 1%; DRd: 2%, Rd: 2%; DVTd: 0%, VTd: 0%.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX formulación subcutánea como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes:

Infecciones de Grado 3 o 4: DPd: 28%, Pd: 23%

Infecciones de Grado 5 (mortales): DPd: 5%, Pd: 3%

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

En pacientes con amiloidosis AL que recibieron DARZALEX formulación subcutánea como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes:

Infecciones de Grado 3 o 4: D-VCd: 17%, VCd: 10%

Infecciones de Grado 5: D-VCd: 1%, VCd: 1%

Abreviaturas: D=daratumumab; VCd= bortezomib-ciclofosfamida-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 poscomercialización.

Trastornos cardíacos y miocardiopatías relacionadas con amiloidosis AL

La mayoría de los pacientes en AMY3001 tenían una miocardiopatía relacionada con la amiloidosis AL al inicio (72% en el grupo de D-VCd frente a 71% en el grupo de VCd). Se produjeron trastornos cardíacos de Grado 3 o 4 en el 11% de los pacientes del grupo de D-VCd en comparación con el 10% de los pacientes del grupo de VCd, mientras que se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16% de los pacientes del grupo de D-VCd frente al 13% de pacientes del grupo de VCd respectivamente. Entre los trastornos cardíacos graves que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes se encontraba la insuficiencia cardíaca (6,2% en el grupo de D-VCd frente a 4,3% en el grupo de VCd), parada cardíaca (3,6% en el grupo de D-VCd frente a 1,6% en el grupo de VCd) y fibrilación auricular (2,1% en el grupo de D-VCd frente al 1,1% en el grupo de VCd). Todos los pacientes del grupo de D-VCd que presentaron trastornos cardíacos graves o mortales tenían miocardiopatías relacionadas con la amiloidosis AL al inicio. Se debe tener en cuenta la mediana de duración del tratamiento más prolongada del grupo de D-VCd comparada con el grupo de VCd (9,6 meses frente a 5,3 meses, respectivamente) cuando se comparen las frecuencias de trastornos cardíacos entre los dos grupos de tratamiento. Tanto las tasas de incidencia ajustadas a la exposición (número de pacientes con el evento por cada 100 pacientes mensuales en riesgo) de los trastornos cardíacos globales de Grado 3 o 4 (1,2

frente a 2,3), la insuficiencia cardíaca (0,5 frente a 0,6), la parada cardíaca (0,1 frente a 0,0) como la fibrilación auricular (0,2 frente a 0,1) fueron comparables en el grupo de D-VCd frente al grupo de VCd, respectivamente.

Las muertes globales (14% en el grupo de D-VCd frente al 15% en el grupo de VCd) del estudio AMY3001 se debieron principalmente a miocardiopatías relacionadas con la amiloidosis AL en ambos grupos de tratamiento, con una mediana del seguimiento de 11,4 meses.

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 de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, 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 sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

De los 3 549 pacientes que recibieron daratumumab (n=832 por vía subcutánea; n=2 717 por vía intravenosa) a la dosis recomendada, el 38% tenían entre 65 y menos de 75 años de edad, y el 16% tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia basadas en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue superior en los pacientes más mayores que en los más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento (n=1 976), las reacciones adversas graves más frecuentes que tuvieron lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) fue la neumonía. Entre los pacientes con amiloidosis AL de nuevo diagnóstico (n=193), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 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 incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

No hay experiencia de sobredosis en los estudios clínicos.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

DARZALEX solución inyectable subcutánea contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20). La rHuPH20 actúa a nivel local y de forma transitoria degradando el ácido hialurónico ((AH), un glucosaminoglicano natural que se encuentra en todo el organismo) en la matriz extracelular del espacio subcutáneo escindiendo el enlace entre los dos glúcidos (N-acetilglucosamina y ácido glucurónico) que forman el AH. La rHuPH20 tiene una semivida en la piel de menos de 30 minutos.

Los niveles de ácido hialurónico en el tejido subcutáneo recuperan el nivel normal en el plazo de entre 24 y 48 horas por la rápida biosíntesis del ácido hialurónico.

Mecanismo de acción

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) humano IgG1κ que se une a la proteína CD38 que se expresa en la superficie de las células en diversos procesos hematológicos malignos, incluyendo las células plasmáticas clonales en el mieloma múltiple y la amiloidosis AL, así como en otros tipos celulares y tejidos. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y la 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_{regs}) y células B reguladoras (CD38+B_{regs}) 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 citolisis 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^{dim}) 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 pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL tratados con daratumumab subcutáneo en los ensayos clínicos en monoterapia y en combinación, menos del 1% de los pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab durante el tratamiento.

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis AL, la incidencia de anticuerpos anti-rHuPH20 neutralizantes durante el tratamiento fue del 7,3% (55/750) en los pacientes que recibieron o bien DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o bien DARZALEX formulación subcutánea en combinación. No parece que los anticuerpos anti-rHuPH20 afectaran a la exposición a daratumumab. Se desconoce la relevancia clínica que puede tener la aparición de anticuerpos anti-daratumumab o anti-rHuPH20 después del tratamiento con DARZALEX en formulación subcutánea.

Experiencia clínica de DARZALEX solución inyectable subcutánea (formulación subcutánea)

Monoterapia – mieloma múltiple en recaída / refractario

El estudio MMY3012 de no inferioridad, de fase III, abierto y aleatorizado, comparó la eficacia y seguridad del tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea (1 800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos 3 líneas previas de tratamiento incluyendo un inhibidor del proteasoma y un fármaco inmunomodulador o que eran doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y a

un fármaco inmunomodulador (IMiD). El tratamiento se mantuvo hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

Se aleatorizó a un total de 522 pacientes: 263 en el grupo de DARZALEX formulación subcutánea y 259 en el grupo de daratumumab intravenoso. Las características basales demográficas y de la enfermedad eran similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad de los pacientes era de 67 años (intervalo: 33-92 años), el 55% eran hombres y el 78% caucásicos. La mediana del peso de los pacientes era de 73 kg (intervalo: 29 – 138 kg). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. Un total del 51% de los pacientes se había sometido previamente a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), el 100% de los pacientes había recibido tratamiento previo con IP(s) e IMiD(s) y la mayoría eran refractarios a un tratamiento sistémico previo, incluyendo tanto a IP como a IMiD (49%).

El estudio alcanzó sus objetivos coprimarios de tasa de respuesta global (TRG) según los criterios de respuesta IMWG (Tabla 7) y una C_{valle} máxima el Día 1 del Ciclo 3 antes de la administración (ver sección 5.2).

Tabla 7: Principales resultados del estudio MMY3012

	Daratumumab subcutáneo (N=263)	Daratumumab intravenoso (N=259)
Objetivo Primario		
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	108 (41,1%)	96 (37,1%)
IC del 95% (%)	(35,1%; 47,3%)	(31,2%; 43,3%)
Proporción de tasas de respuesta (IC del 95%) ^b		1,11 (0,89; 1,37)
RC o mejor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	45 (17,1%)	37 (14,3%)
Respuesta parcial (RP)	58 (22,1%)	52 (20,1%)
Objetivo secundario		
Tasa de reacciones relacionadas con la perfusión, n (%) ^c	33 (12,7%)	89 (34,5%)
Supervivencia libre de progresión, meses		
Mediana (IC del 95%)	5,59 (4,67; 7,56)	6,08 (4,67; 8,31)
Hazard ratio (IC del 95%)		0,99 (0,78; 1,26)

^a Basada en la población con intención de tratar.

^b Valor de $p < 0,0001$ de la prueba de Farrington-Manning para la hipótesis de no inferioridad.

^c Basada en la población de seguridad. Valor de $p < 0,0001$ de la prueba de Chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel.

Los resultados de seguridad y tolerabilidad, incluyendo los pacientes de menor peso, fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de DARZALEX formulación subcutánea y de daratumumab intravenoso.

Los resultados del CTSQ modificado, un cuestionario de resultados notificados por el paciente que evalúa la satisfacción del paciente con su tratamiento, demostraron que los pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea mostraron una mayor satisfacción con su tratamiento en comparación con los pacientes tratados con daratumumab intravenoso. No obstante, los estudios abiertos están sujetos a sesgos.

Tratamientos en combinación para el mieloma múltiple

El estudio MMY2040 era un ensayo abierto que evaluó la eficacia y la seguridad de DARZALEX formulación subcutánea 1 800 mg:

- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en pacientes con mieloma múltiple (MM) de nuevo diagnóstico que no son candidatos para el trasplante. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal, dos veces por semana las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis) y posteriormente una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Melfalán se administró a 9 mg/m², y prednisona a

60 mg/m² por vía oral los Días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). DARZALEX formulación subcutánea se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario. 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 a dosis bajas de 40 mg/semana (o una dosis reducida de 20 mg/semana a los pacientes >75 años o con IMC<18,5). DARZALEX formulación subcutánea se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM de nuevo diagnóstico que son candidatos a trasplante. Bortezomib se administró por inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces por semana las semanas 1 y 2. Lenalidomida se administró por vía oral a 25 mg una vez al día los Días 1-14; dexametasona a dosis bajas se administró a 40 mg/semana en ciclos de 3 semanas. La duración total del tratamiento fue de 4 ciclos.

Se reclutó a un total de 199 pacientes (D-VMP: 67; D-Rd: 65; D-VRd: 67). Los resultados de eficacia se determinaron mediante un algoritmo informatizado usando los criterios IMWG. El estudio alcanzó su objetivo primario de TRG con D-VMP y D-Rd y el objetivo primario de MBRP o mejor con D-VRd (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia del estudio MMY2040

	D-VMP (n=67)	D-Rd (n=65)	D-VRd (n=67)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP), n (%) ^a	60 (89,6%)	61 (93,8%)	65 (97,0%)
IC del 90% (%)	(81,3%; 95,0%)	(86,5%; 97,9%)	(90,9%; 99,5%)
Respuesta completa estricta (RCe)	13 (19,4%)	12 (18,5%)	6 (9,0%)
Respuesta completa (RC)	19 (28,4%)	13 (20,0%)	5 (7,5%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	20 (29,9%)	26 (40,0%)	37 (55,2%)
Respuesta parcial (RP)	8 (11,9%)	10 (15,4%)	17 (25,4%)
MBRP o mejor (RCe+RC+MBRP)	52 (77,6%)	51 (78,5%)	48 (71,6%)
IC del 90% (%)	(67,6%; 85,7%)	(68,4%; 86,5%)	(61,2%; 80,6%)

D-VMP = daratumumab-bortezomib-melfalán-prednisona; D-Rd = daratumumab-lenalidomida-dexametasona; D-VRd = daratumumab-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab = DARZALEX formulación subcutánea; IC= intervalo de confianza.

^a Basada en los sujetos tratados

Tratamiento en combinación con pomalidomida y dexametasona (Pd):

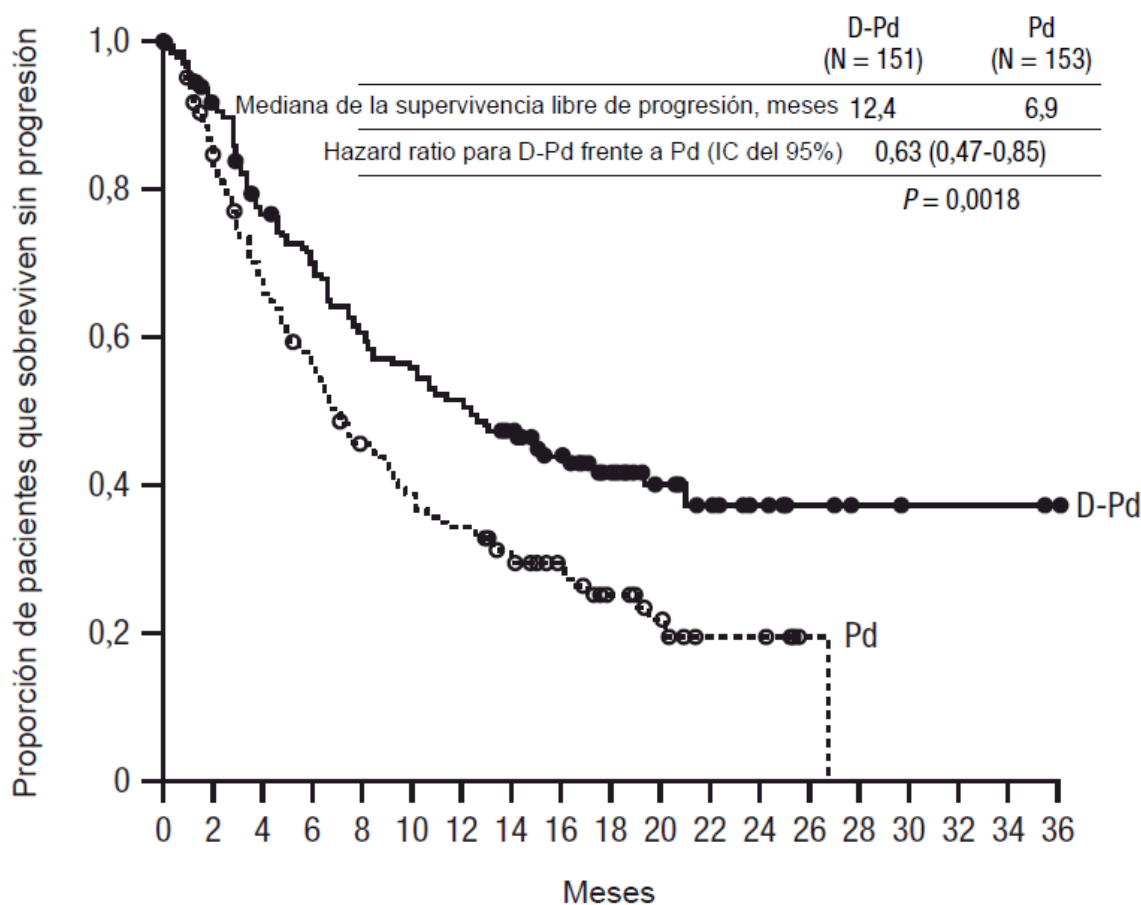
En el estudio MMY3013, un ensayo fase III con control activo, abierto y aleatorizado, se comparó el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1 800 mg) en combinación con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (D-Pd) con el tratamiento con pomalidomida y dexametasona a dosis bajas (Pd) en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP). Se administró pomalidomida (4 mg una vez al día por vía oral los días 1-21 en ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) junto con 40 mg/semana de dexametasona a dosis bajas por vía oral o intravenosa (o una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años). En los días de administración de DARZALEX formulación subcutánea, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la administración y el resto se administró el día después de la administración. En los pacientes que recibían una dosis reducida de dexametasona, toda la dosis de 20 mg se administraba como medicamento previo a la administración de DARZALEX formulación subcutánea. Se aplicaron los ajustes de dosis a pomalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. El tratamiento se mantuvo en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó a un total de 304 pacientes: 151 al grupo de D-Pd y 153 al grupo de Pd. Se incluyó en el estudio a los pacientes con historial registrado de progresión de la enfermedad durante o después del

último tratamiento. Se excluyó a los pacientes que tenían exantema de Grado ≥ 3 durante el tratamiento previo de acuerdo con la Ficha Técnica de pomalidomida. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes era de 67 años (rango 35-90 años), el 18% tenía ≥ 75 años, el 53% eran varones y el 89% caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo con un inhibidor del proteasoma (IP) y lenalidomida y el 56% de los pacientes recibió un trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El noventa y seis por ciento (96%) de los pacientes recibieron un tratamiento previo con bortezomib. La mayoría de los pacientes eran refractarios a lenalidomida (el 80%), a un IP (el 48%) o tanto a un inmunomodulador como a un IP (el 42%). El once por ciento de los pacientes recibieron 1 línea de tratamiento previa; todos eran refractarios a lenalidomida y el 32,4% eran refractarios tanto a lenalidomida como a un IP. La eficacia se evaluó mediante la supervivencia libre de progresión (SLP) basándose en los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés).

Con una mediana de seguimiento de 16,9 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3013 mostró una mejoría estadísticamente significativa en el grupo de D-Pd en comparación con el grupo de Pd; la mediana de la SLP fue de 12,4 meses en el grupo de D-Pd y de 6,9 meses en el grupo de Pd (HR [IC del 95%]: 0,63 [0,47; 0,85]; valor de $p = 0,0018$), lo que representó un 37% de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte para los pacientes tratados con D-Pd frente a Pd. En ninguno de los grupos de tratamiento se alcanzó la mediana de supervivencia global (SG).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3013



Nº en riesgo

Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	0	0	0	0	0
D-Pd	151	135	111	100	87	80	74	66	48	30	20	12	8	5	3	2	2	2	1

A continuación, en la Tabla 9 se muestran los resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3013.

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio MMY3013^a

	D-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%)^a	104 (68,9%)	71 (46,4%)
Valor de p ^b	<0,0001	
Respuesta completa estricta (RCe)	14 (9,3%)	2 (1,3%)
Respuesta completa (RC)	23 (15,2%)	4 (2,6%)
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	40 (26,5%)	24 (15,7%)
Respuesta parcial (RP)	27 (17,9%)	41 (26,8%)
Tasa de EMR negativa^c n(%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)
IC del 95% (%)	(4,7%; 14,3%)	(0,4%; 5,6%)
Valor de p ^d	0,0102	

D-Pd = daratumumab-pomalidomida-dexametasona; Pd = pomalidomida-dexametasona; EMR = enfermedad mínima residual; IC = Intervalo de confianza

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustada por factores de estratificación.

^c La tasa de EMR negativa se basa en la población por intención de tratar y un umbral de 10⁻⁵.

^d Valor de p obtenido de una prueba exacta de Fisher.

En los respondedores, la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (rango: de 0,9 a 9,1 meses) en el grupo de D-Pd y de 1,9 meses (rango: de 0,9 a 17,3 meses) en el grupo de Pd. La mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado en el grupo de D-Pd (rango: de 1 a 34,9+ meses) y fue de 15,9 meses (rango: de 1+ a 24,8 meses) en el grupo de Pd.

Tratamiento en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en pacientes con amiloidosis AL

En el estudio AMY3001, un ensayo fase III con control activo, abierto y aleatorizado, se comparó el tratamiento con DARZALEX formulación subcutánea (1 800 mg) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) frente al tratamiento únicamente con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (VCd) en pacientes con amiloidosis AL sistémica de nuevo diagnóstico. Se estratificó la aleatorización mediante el sistema de estadificación cardíaca de la amiloidosis AL, países que habitualmente ofrecen trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) para pacientes con amiloidosis AL y función renal.

Todos los pacientes que participaron en el estudio AMY3001 habían recibido un diagnóstico nuevo de amiloidosis AL con al menos un órgano afectado, enfermedad hematológica medible, estadio cardíaco I-IIIa (basándose en la modificación europea de mayo de 2004 de la estadificación cardíaca) y en los estadios I-IIIa según la Asociación Neoyorquina del Corazón (NYHA, por sus siglas en inglés). Se excluyó a los pacientes con clase IIIB y IV según la NYHA.

Se administró bortezomib (subcutáneo; 1,3 mg/m² de superficie corporal), ciclofosfamida (oral o intravenosa; 300 mg/m² de superficie corporal; dosis máxima de 500 mg) y dexametasona (oral o intravenosa; 40 mg o una dosis reducida de 20 mg para pacientes >70 años o índice de masa corporal [IMC] <18,5 o aquellas personas con hipervolemia, con diabetes mellitus mal controlada o con intolerancia previa al tratamiento con esteroides) semanalmente los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]. Durante los días de administración de DARZALEX, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicación previa a la inyección y el resto se administró el día después de la administración de DARZALEX. Se administró bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona durante seis ciclos de 28 días [4 semanas] en ambos grupos de tratamiento, además, se mantuvo el tratamiento con DARZALEX hasta la progresión de la enfermedad, inicio del tratamiento subsiguiente o un máximo de 24 ciclos (~2 años) desde la primera dosis del tratamiento del estudio. Se aplicaron los ajustes de dosis en bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizó a un total de 388 pacientes: 195 al grupo de D-VCd y 193 al grupo de VCd. Las características basales demográficas y de la enfermedad fueron similares en los dos grupos de tratamiento. La mayoría (el 79%) de los pacientes presentaba enfermedad por cadenas ligeras lambda libres. La mediana de edad de los pacientes era de 64 años (rango: de 34 a 87); el 47% tenía ≥ 65 años; el 58% eran varones; el 76% caucásicos, el 17% asiáticos y el 3% afroamericanos; el 23% presentaba amiloidosis AL con estadio clínico cardíaco I, el 40% presentaba estadio II, el 35% presentaba estadio IIIA y el 2% presentaba estadio IIIB. Todos los pacientes tenían uno o más órganos afectados y la mediana del número de órganos afectados era de 2 (rango: 1-6) y el 66% de los pacientes tenían 2 o más órganos afectados. La afectación de órganos vitales era: 71% cardíaca, 59% renal y 8% hepática. Se excluyó a los pacientes con neuropatía sensitiva periférica de Grado 2 o con neuropatía dolorosa periférica de Grado 1. El criterio de valoración principal de la eficacia fue la tasa de respuesta completa hematológica (RCH) según la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI) basándose en los criterios de consenso internacional. El estudio AMY3001 demostró una mejora de la RCH en el grupo de D-VCd en comparación con el grupo de VCd. En la Tabla 10 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 10: Resultados de eficacia del estudio AMY3001^a

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	Valor de p
Respuesta completa hematológica (RCH), n (%)	104 (53,3%)	35 (18,1%)	<0,0001 ^b
Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%)	49 (25,1%)	60 (31,1%)	
Respuesta parcial (RP), n (%)	26 (13,3%)	53 (27,5%)	
MBRP hematológica o mejor (RCH + MBRP), n (%)	153 (78,5%)	95 (49,2%)	<0,0001 ^b
Supervivencia libre de progresión – deterioro de órgano principal (SLP-DOP), Hazard ratio con un IC del 95% ^c	0,58 (0,36, 0,93)		0,0211 ^d

D-VCd=daratumumab-bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona; VCd=bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c SLP-DOP definido como progresión hematológica, deterioro orgánico principal (cardíaco o renal) o muerte.

^d Valor de p nominal de probabilidad inversa censurando la prueba de rango logarítmico ponderada.

En los respondedores, la mediana del tiempo hasta la RCH fue de 60 días (rango: de 8 a 299 días) en el grupo de D-VCd y de 85 días (rango: de 14 a 340 días) en el grupo de VCd. La mediana del tiempo hasta MBRP o mejor fue de 17 días (rango: de 5 a 336 días) en el grupo de D-VCd y 25 días (rango: de 8 a 171 días) en el grupo de VCd. La mediana de duración de la RCH no se había alcanzado en ninguno de los grupos.

La mediana del seguimiento del estudio fue de 11,4 meses. La mediana de la supervivencia libre de progresión - deterioro orgánico principal (SLP-DOP) no se alcanzó en los pacientes de ninguno de los grupos.

Los datos de supervivencia global (SG) no eran maduros. Se observó un total de 56 muertes [n=27 (13,8%) en el grupo de D-VCd frente a n=29 (15%) en el grupo de VCd].

Experiencia clínica con daratumumab concentrado para solución para perfusión (formulación intravenosa)

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

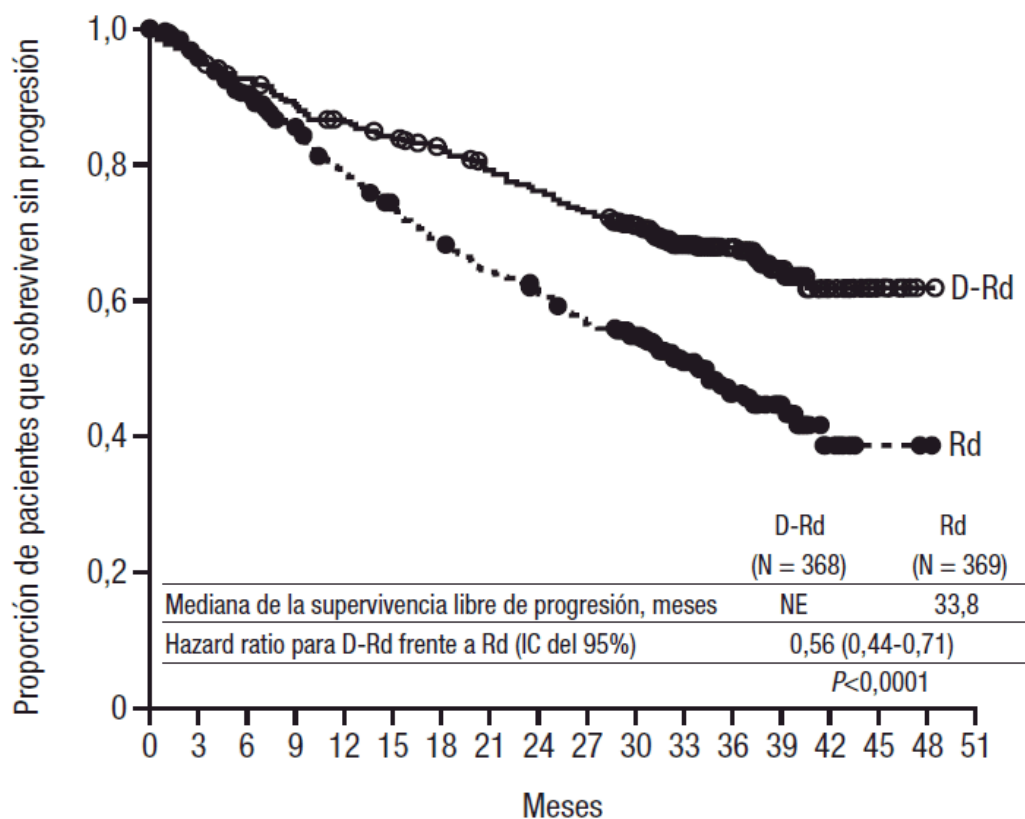
En el estudio MMY3008, un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes 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 perfusión de daratumumab intravenoso, la dosis de dexametasona se administró como medicamento previo a la perfusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. 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 basales demográficas y 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 ≥ 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 ≥ 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 2: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3008



N° en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
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 11 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3008.

Tabla 11: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3008^a

	DRd (n=368)	Rd (n=369)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%) ^a	342 (92,9%)	300 (81,3%)
Valor de p ^b	<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 ^b	< 0,0001	
MBRP o mejor (RCe + RC + MBRP)	292 (79,3%)	196 (53,1%)
Valor de p ^b	< 0,0001	
Tasa de EMR negativa ^{a,c} n (%)	89 (24,2%)	27 (7,3%)
IC del 95% (%)	(19,9%; 28,9%)	(4,9%; 10,5%)
Odds ratio con IC del 95% ^d	4,04 (2,55; 6,39)	
Valor de p ^e	< 0,0001	

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵

^d 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.

^e 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.

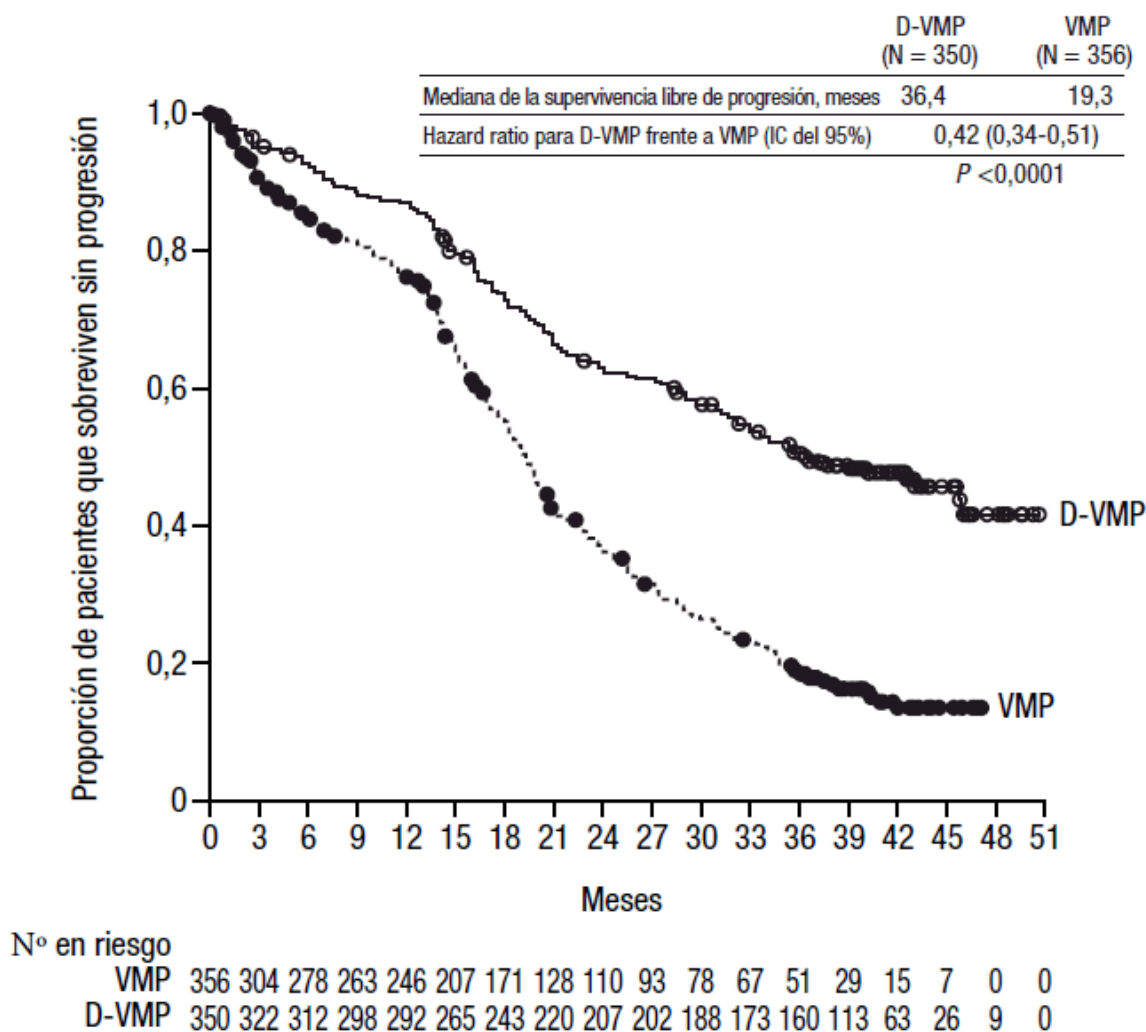
Tratamiento en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

En el estudio MMY3007, ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 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 a dosis de 1,3 mg/m² 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/m² y prednisona a dosis de 60 mg/m² se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). El tratamiento con daratumumab intravenoso 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 basales demográficas y 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 ≥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 en la supervivencia global (SG).

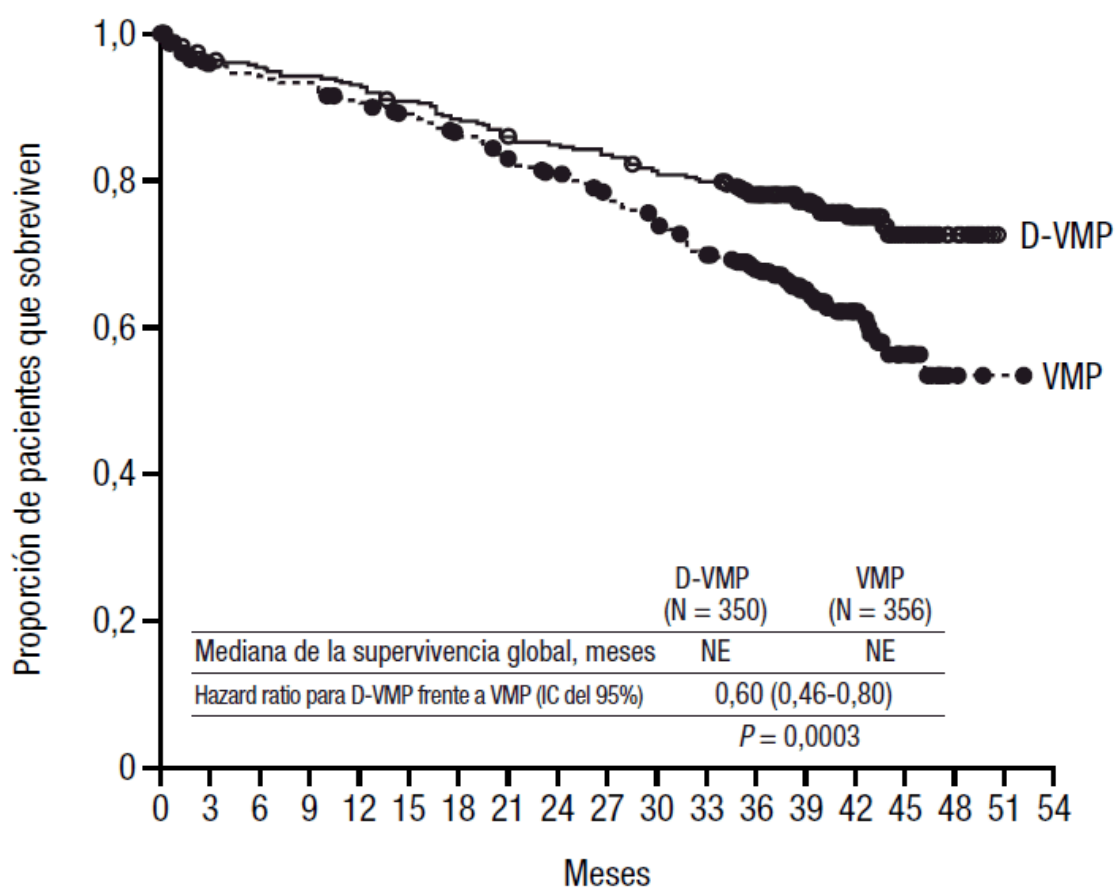
Con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3007 mostró una mejoría en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y era de 18,1 meses en el grupo de VMP (HR=0,5; IC del 95%: 0,38; 0,65; p<0,0001). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 40 meses continuaron 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), lo que representa una reducción del 58% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con D-VMP.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3007



Tras una mediana de seguimiento de 40 meses, el grupo de D-VMP ha mostrado una ventaja en la supervivencia global (SG) sobre el grupo de VMP (HR=0,60; IC del 95%: 0,46; 0,80; p=0,0003), lo que representa una reducción del 40% en el riesgo de muerte en pacientes tratados con D-VMP. La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la SG en el estudio MMY3007



Nº 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 12 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3007.

Tabla 12: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3007^a

	D-VMP (n=350)	VMP (n=356)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)]	318 (90,9)	263 (73,9)
Valor de p ^b	<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%) ^c (%)	22,3 (18,0; 27,0)	6,2 (3,9; 9,2)
Odds ratio con IC del 95% ^d	4,36 (2,64; 7,21)	
Valor de p ^e	<0,0001	

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵.

^d 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.

^e 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 candidatas a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):

El estudio MMY3006 es un estudio formado por 2 Partes, fase III, abierto, aleatorizado y con control activo. La Parte 1 comparó el tratamiento de inducción y consolidación con daratumumab intravenoso 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 candidatas 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 subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² 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 perfusión de daratumumab intravenoso, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicamento previo a la perfusión. 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 basales demográficas y de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 58 años (rango: de 22 a 65). Todos los pacientes tenían ≤ 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 13: Resultados de eficacia del estudio MMY3006^a

	D-VTd (n=543)	VTd (n=542)	Valor de p ^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 ^{c,d} 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% ^e	2,27 (1,78; 2,90)		
EMR negativa en combinación con RC o mejor ^c 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% ^e	2,06 (1,56; 2,72)		

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

^b Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵

^d Independientemente de la respuesta según IMWG

^e 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 daratumumab intravenoso 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 daratumumab intravenoso 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 progenitores hematopoyéticos (TAPH). 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 doblemente 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 14 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 14: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

Criterios de valoración de la eficacia	Daratumumab intravenoso 16 mg/kg N=106
Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)] IC del 95% (%)	31 (29,2) (20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
Muy Buena respuesta parcial (MBRP) [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)

¹ 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 daratumumab intravenoso 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 doblemente 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 MBRP 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:

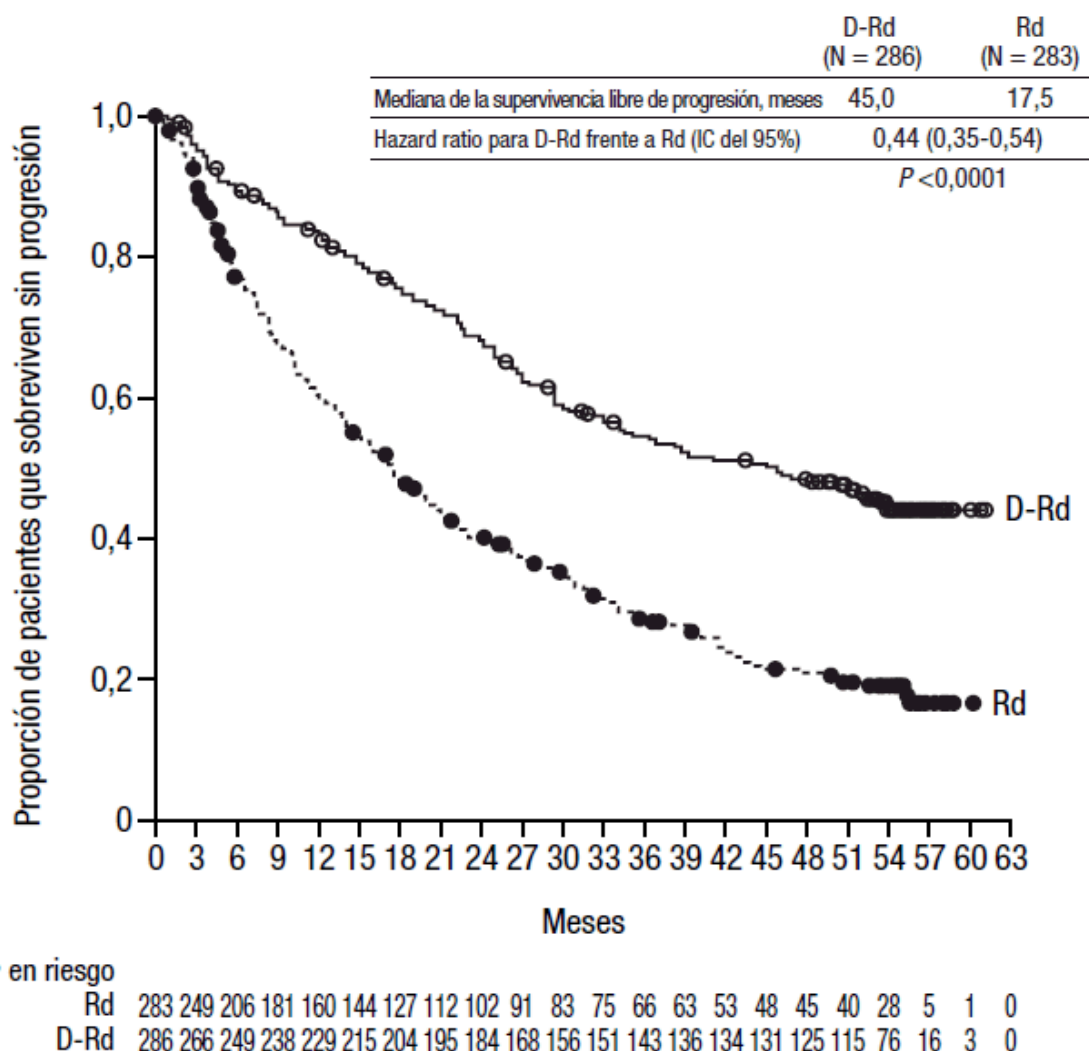
En el estudio MMY3003, un ensayo de fase III de control activo, abierto, aleatorizado, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes 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 perfusión de daratumumab intravenoso, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. 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 daratumumab intravenoso 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 ≥ 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 principal de la 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 tras una mediana de seguimiento de 55 meses continuaron 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 fue de 45,0 meses en el grupo de DRd y de 17,5 meses en el grupo de Rd (HR=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 5).

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3003



En la Tabla 15 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

Tabla 15: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003

Número de pacientes evaluables por la respuesta	DRd (n=281)	Rd (n=276)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n(%)	261 (92,9)	211 (76,4)
Valor de p ^a	<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%) ^b (%)	21,0 (16,4; 26,2)	2,8 (1,2; 5,5)
Odds ratio con IC del 95% ^c	9,31 (4,31; 20,09)	
Valor de p ^d	<0,0001	

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

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DRd.

^d 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:

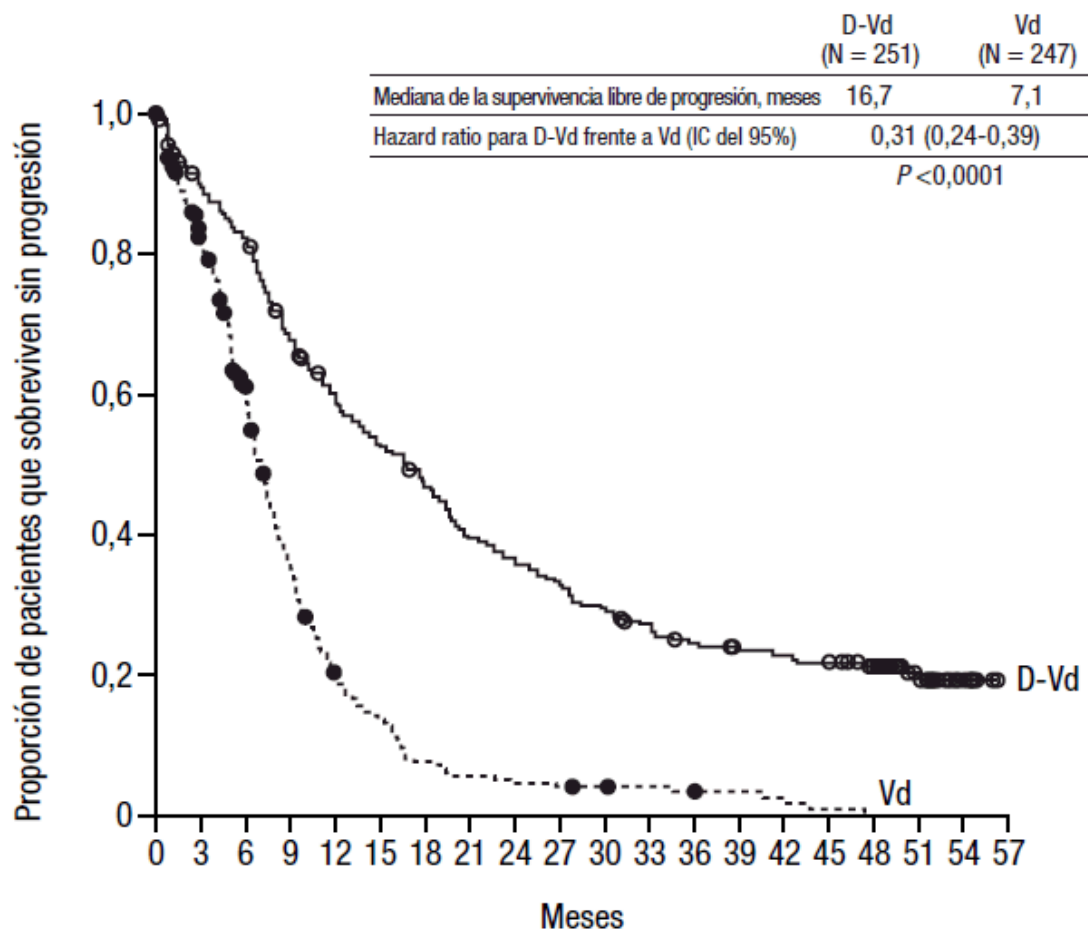
En el estudio MMY3004, un ensayo de fase III de control activo, abierto, aleatorizado, se comparó el tratamiento con daratumumab intravenoso 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² 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 perfusión de daratumumab intravenoso se administraron 20 mg de dexametasona como medicamento previo a la perfusión. El tratamiento con daratumumab intravenoso 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 daratumumab intravenoso 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 ≥ 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 había sido alcanzada en el grupo de DVd y fue de 7,2 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,39 [0,28; 0,53]; valor de p<0,0001). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP realizado tras una mediana de seguimiento de 50 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de DVd en comparación con el grupo de Vd. La mediana de la SLP fue de 16,7 meses en el grupo de DVd y de 7,1 meses en el grupo de Vd (HR [IC del 95%]: 0,31 [0,24; 0,39]; valor de

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 6).

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la SLP en el estudio MMY3004



Nº en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57
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 16 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

Tabla 16: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004

Número de pacientes evaluables por la respuesta	DVd (n=240)	Vd (n=234)
Respuesta global (RCe+RC+MBRP+RP) n (%)	199 (82,9)	148 (63,2)
Valor de p ^a	<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%) ^b	8,8% (5,6%; 13,0%)	1,2% (0,3%; 3,5%)
Odds ratio con IC del 95% ^c	9,04 (2,53; 32,21)	
Valor de p ^d	0,0001	

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

^a Valor de p basado en una prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^b Basado en la población por intención de tratar y un umbral de 10^{-5} .

^c Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DVd.

^d 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), el 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 incremento significativo en la media del intervalo QTcF (es decir, mayor de 20 ms) a la C_{max} de daratumumab.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con DARZALEX en todos los subgrupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con mieloma múltiple, la exposición a daratumumab en un estudio en monoterapia siguiendo la administración recomendada de 1 800 mg de DARZALEX formulación subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes) en comparación con 16 mg/kg de daratumumab intravenoso con la misma pauta posológica, mostró la no inferioridad en el objetivo coprimario C_{valle} máxima (Día 1 del Ciclo 3 antes de la administración), con una media \pm DE de 593 ± 306 $\mu\text{g/ml}$ frente a 522 ± 226 $\mu\text{g/ml}$ para daratumumab intravenoso, con un cociente de medias geométricas de 107,93% (IC del 90%: 95,74-121,67).

En un estudio en combinación, AMY3001, en pacientes con amiloidosis AL, la C_{valle} máxima (Día 1 del Ciclo 3 antes de la administración) fue similar a la del mieloma múltiple con una media \pm DE de 597 ± 232 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la administración recomendada de 1 800 mg de DARZALEX formulación subcutánea (una vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes).

Siguiendo la dosis recomendada de 1 800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea, las concentraciones máximas (C_{max}) aumentaron 4,8 veces y la exposición total ($AUC_{0-7 \text{ días}}$) aumentó 5,4 veces desde la primera dosis a la última dosis semanal (8ª dosis). Las concentraciones valle más altas de DARZALEX solución inyectable subcutánea se observan habitualmente al final de las pautas posológicas semanales tanto en tratamiento en monoterapia como en combinación.

En pacientes con mieloma múltiple, las concentraciones valle simuladas después de la administración de 6 dosis semanales de 1 800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea en tratamiento en combinación fueron similares a 1 800 mg de DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia.

En pacientes con mieloma múltiple, la exposición a daratumumab en un estudio en combinación con pomalidomida y dexametasona (estudio MMY3013) fue similar a la de la monoterapia, con la C_{valle} máxima (Día 1 del Ciclo 3 antes de la administración) media \pm DE de 537 ± 277 $\mu\text{g/ml}$ siguiendo la administración recomendada de 1 800 mg de DARZALEX solución para inyección subcutánea (una

vez a la semana durante 8 semanas, cada dos semanas durante 16 semanas y posteriormente una vez al mes).

Absorción y distribución

A la dosis recomendada de 1 800 mg en pacientes con mieloma múltiple, la biodisponibilidad absoluta de DARZALEX solución inyectable subcutánea es del 69%, con una tasa de absorción de 0,012 hora⁻¹, y las concentraciones máximas se alcanzan entre las 70 y 72 h (T_{max}). A la dosis recomendada de 1 800 mg en pacientes con amiloidosis AL, no se estimó la biodisponibilidad absoluta, la constante de la tasa de absorción fue de 0,77 día⁻¹ (8,31% de VC) y las concentraciones máximas ocurrieron a los 3 días.

La media del volumen de distribución estimada por modelación para el compartimento central fue de 5,25 litros (36,9% de VC) y para el compartimento periférico (V₂) fue de 3,78 litros en monoterapia con daratumumab y la media del volumen de distribución estimada por modelación para V₁ fue de 4,36 litros (28,0% de VC) y V₂ fue de 2,80 litros cuando se administró daratumumab en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. En pacientes con amiloidosis AL, el volumen de distribución aparente estimado por modelación después de la administración subcutánea es de 10,8 litros (3,1% de VC). Estos resultados sugieren que daratumumab se localiza principalmente en el sistema vascular con distribución tisular extravascular limitada.

Metabolismo y eliminación

Daratumumab muestra una farmacocinética tanto dependiente del tiempo como de la concentración con eliminación paralela lineal y no lineal (saturable) que es característica del aclaramiento mediado por diana. El modelo farmacocinético (FC) poblacional estimó que el valor del aclaramiento medio de daratumumab es de 4,96 ml/h (58,7% de VC) en monoterapia con daratumumab y de 4,32 ml/h (43,5% de VC) cuando daratumumab se administra en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. En pacientes con amiloidosis AL, el aclaramiento aparente tras la administración subcutánea es de 210 ml/día (4,1% de VC). La media geométrica basada en el modelo para la semivida asociada a la eliminación lineal es de 20,4 días (22,4% de VC) en monoterapia con daratumumab y de 19,7 días (15,3% de VC) cuando daratumumab se administra en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple y de 27,5 días (74,0% de VC) en pacientes con amiloidosis AL. Para los regímenes en monoterapia y tratamiento en combinación, se alcanza estado estacionario aproximadamente a los 5 meses en cada administración cada 4 semanas a la dosis y con la pauta posológica recomendadas (1 800 mg; una vez a la semana durante 8 semanas, cada 2 semanas durante 16 semanas, y posteriormente cada 4 semanas).

Se realizó un análisis FC poblacional usando datos de estudios de mieloma múltiple con DARZALEX solución inyectable subcutánea en monoterapia y en tratamiento en combinación, y las exposiciones FC previstas se resumen en la Tabla 17.

Tabla 17: Exposición a daratumumab tras la administración en monoterapia de DARZALEX formulación subcutánea (1 800 mg) o daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple

Parámetro FC	Ciclos	Daratumumab subcutáneo Mediana (percentil 5°; 95°)	Daratumumab intravenoso Mediana (percentil 5°; 95°)
C _{valle} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	123 (36; 220)	112 (43; 168)
	Ciclo 2, última dosis semanal (Día 1 del Ciclo 3 C _{valle})	563 (177; 1 063)	472 (144; 809)
C _{máx} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	132 (54; 228)	256 (173; 327)
	Ciclo 2, última dosis semanal	592 (234; 1 114)	688 (369; 1 061)
AUC _{0-7 días} (µg/ml•día)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	720 (293; 1 274)	1187 (773; 1 619)
	Ciclo 2, última dosis semanal	4017 (1 515; 7 564)	4019 (1 740; 6 370)

Se realizó un análisis FC poblacional usando datos del tratamiento en combinación con DARZALEX solución para inyección subcutánea en pacientes con amiloidosis AL, para el que se utilizaron datos de

211 pacientes. A la dosis recomendada de 1 800 mg, las concentraciones previstas de daratumumab fueron ligeramente mayores, aunque generalmente en el mismo rango, en comparación con los pacientes con mieloma múltiple.

Tabla 18: Exposición a daratumumab tras la administración de DARZALEX formulación subcutánea (1 800 mg) en pacientes con amiloidosis AL

Parámetro FC	Ciclos	Daratumumab subcutáneo Mediana (percentil 5°; 95°)
C _{valle} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	138 (86; 195)
	Ciclo 2, última dosis semanal (Día 1 del Ciclo 3 C _{valle})	662 (315; 1 037)
C _{máx} (µg/ml)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	151 (88; 226)
	Ciclo 2, última dosis semanal	729 (390; 1 105)
AUC _{0-7 días} (µg/ml•día)	Ciclo 1, 1ª dosis semanal	908 (482; 1 365)
	Ciclo 2, última dosis semanal	4 855 (2 562; 7 522)

Poblaciones especiales

Edad y sexo

Basándose en los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales en pacientes (33-92 años) tratados en monoterapia o con varios tratamientos en combinación, la edad no afectó de forma estadísticamente significativa a la FC de daratumumab. No es necesario individualización de los pacientes en base a la edad.

El sexo tuvo un efecto estadísticamente significativo en los parámetros de FC en pacientes con mieloma múltiple, pero no en pacientes con amiloidosis AL. Se observó una exposición ligeramente mayor en las mujeres que en los hombres, pero la diferencia en la exposición no se considera clínicamente relevante. No es necesario individualización de los pacientes en base al sexo.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de DARZALEX formulación subcutánea en pacientes con insuficiencia renal. Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales basados en los datos preexistentes de la función renal en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o con varias terapias en combinación en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis AL. 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 DARZALEX formulación subcutánea en pacientes con insuficiencia hepática. Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o con varios tratamientos en combinación en pacientes con mieloma múltiple y en amiloidosis AL. No se observaron diferencias clínicamente importantes en la exposición a daratumumab entre los pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve. Al haber muy pocos pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, no es posible extraer conclusiones significativas para estas poblaciones.

Raza

Basándose en los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes tratados con DARZALEX formulación subcutánea en monoterapia o con varios tratamientos en combinación, la exposición a daratumumab fue similar entre razas.

Peso corporal

La administración de DARZALEX formulación subcutánea con una dosis fija de 1 800 mg en monoterapia consiguió una exposición adecuada para todos los subgrupos de pesos corporales. En pacientes con mieloma múltiple, la C_{valle} media el Día 1 del Ciclo 3 en el subgrupo de menor peso corporal (≤ 65 kg) fue un 60% mayor y en el subgrupo de mayor peso corporal (> 85 kg) un 12% menor

que en el subgrupo de daratumumab intravenoso. En algunos pacientes con peso corporal >120 kg se observó una menor exposición que podría resultar en una reducción de la eficacia. Sin embargo, esta observación se basa en un número de pacientes limitado.

En pacientes con amiloidosis AL, no se observaron diferencias significativas en la C_{valle} a lo largo de los pesos corporales.

5.3 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.

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

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

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad, genotoxicidad o fertilidad con hialuronidasa humana recombinante. No se observaron efectos sobre los tejidos del sistema reproductor y su función ni exposición sistémica a la hialuronidasa en monos que recibieron 22 000 U/kg/semana por vía subcutánea (12 veces superior a la dosis en humanos) durante 39 semanas. Dado que la hialuronidasa es una forma recombinante de la hialuronidasa humana endógena, no se prevé carcinogenicidad, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20)

L-histidina

L-histidina clorhidrato monohidrato

L-metionina

Polisorbato 20

Sorbitol (E420)

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no se debe usar con otros materiales, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

1 año

Durante el periodo de validez, el producto en viales no perforados se puede dejar a temperatura ambiente (≤ 30 °C) durante un único periodo de 24 horas como máximo. Una vez se ha sacado el producto de la nevera, no se debe volver a refrigerar (ver sección 6.6).

Jeringa preparada

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso dentro de una jeringa durante 4 horas a temperatura ambiente máxima de hasta 30 °C (86 °F) y con luz ambiental. Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el

producto debe ser usado inmediatamente. En caso contrario, el usuario será responsable de los tiempos y condiciones de conservación en uso.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento una vez abierto, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

15 ml de solución en un vial de vidrio de Tipo 1 provisto de un cierre elastomérico y un precinto de aluminio con un tapón desprendible que contiene 1 800 mg de daratumumab. Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

DARZALEX solución inyectable subcutánea es para un solo uso y se presenta listo para usar.

DARZALEX solución inyectable subcutánea debe ser una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.

DARZALEX solución inyectable subcutánea es compatible con jeringas de polipropileno o polietileno; con kits de perfusión subcutánea de polipropileno, polietileno, o cloruro de polivinilo (PVC); y con agujas de inyección y transferencia de acero inoxidable.

Sacar el vial de DARZALEX solución inyectable subcutánea del lugar de conservación refrigerado (2 °C – 8 °C) y equilibrar a la temperatura ambiente (15 °C–30 °C). El vial no perforado se puede conservar a temperatura y luz ambiente durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz. Proteger de la luz solar directa. No agitar.

Preparar la jeringa de administración en condiciones asépticas controladas y validadas. Una vez transferido del vial a la jeringa, conservar DARZALEX solución inyectable subcutánea durante un máximo de 4 horas a temperatura y luz ambiente (ver sección 6.3)

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Mayo 2016

Fecha de la última renovación: 24 Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
North Carolina
27709
Estados Unidos

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy, Co. Cork
Irlanda

Samsung Biologics Co, LTD
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
República de Korea

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Alle 1
Hillerod, 3400
Dinamarca (DNK)

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes de comercializar DARZALEX (daratumumab) en cada Estado Miembro (EM) el Titular de Autorización de Comercialización (TAC) acordará el contenido y el formato de los materiales informativos, con la finalidad de concienciar sobre el Riesgo Importante Identificado de “Interferencia en la tipificación sanguínea (antígeno menor) (Prueba de Coombs Indirecta Positiva)” y ofrecer pautas sobre cómo manejarlo.

El TAC se asegurará de que en cada EM donde DARZALEX (daratumumab) se comercialice, todos los profesionales sanitarios y todos los pacientes susceptibles de prescribir, dispensar o recibir este medicamento tengan acceso/se les entregue lo siguiente.

Los materiales informativos para profesionales sanitarios y los Bancos de Sangre, incluirán los siguientes elementos clave:

- La guía para Profesionales Sanitarios y los Bancos de Sangre, para avisar del riesgo de interferencia en la tipificación de sangre y cómo minimizarlo;
- Tarjeta de Información para el Paciente.

Guía para Profesionales Sanitarios y los Bancos de Sangre, incluirá los siguientes elementos clave:

- Se debe tipificar y cribar a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con daratumumab; de forma alternativa, se puede considerar fenotipar;
- El resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta debido a daratumumab (interfiriendo en la prueba cruzada de sangre) puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última perfusión del medicamento, por lo tanto, el profesional sanitario debe advertir al paciente que lleve consigo la Tarjeta de Información para el Paciente hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento;
- La unión de daratumumab a los 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;
- Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotreitól (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 genotipar;
- En caso de necesitar una transfusión urgente, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, siguiendo las prácticas locales de cada Servicio de Transfusiones;

- En el caso de una transfusión programada, los profesionales sanitarios deben advertir a los Centros de Transfusión sobre la interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta;
- Hacer referencia a la necesidad de consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP);
- Hacer referencia a la necesidad de proporcionar la Tarjeta de Información para el Paciente al paciente y recomendarles que consulten el prospecto.

Tarjeta de Información para el Paciente, incluirá los siguientes elementos clave:

- Un mensaje de advertencia para los profesionales sanitarios que traten al paciente en cualquier momento, incluyendo en situaciones de urgencia, de que el paciente está usando DARZALEX (daratumumab), y que este tratamiento está asociado con el Riesgo Importante Identificado de Interferencia en la tipificación sanguínea (antígeno menor) (Prueba de Coombs Indirecta Positiva), que puede persistir durante un máximo de 6 meses tras la última perfusión del medicamento, y se debe indicar claramente que el paciente debe llevar consigo esta tarjeta hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento;
- Detalles de contacto del médico prescriptor de DARZALEX (daratumumab)
- Indicar la necesidad de consultar el prospecto.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para una mayor evaluación de la eficacia de la formulación subcutánea en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL) de nuevo diagnóstico, el TAC debe presentar los resultados finales de SG del estudio AMY3001.	Q3 2025

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL ENVASE DE INICIO CONTENIENDO 11 ENVASES (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
daratumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 100 mg de daratumumab (20 mg/ml).
Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 400 mg de daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, manitol (E421), polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. **Para mayor información consultar el prospecto.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
Envase de inicio: 11 viales (6 viales de 5 ml + 5 viales de 20 ml).

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (100 mg/400 mg) PARA COMPONENTE 1 VIAL COMO ENVASE INTERMEDIO/COMPONENTE DE UN ENVASE DE INICIO (SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
daratumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 100 mg de daratumumab (20 mg/ml).
Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 400 mg de daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, manitol (E421), polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial, 100 mg/5 ml
1 vial, 400 mg/20 ml
Componente de un envase de inicio, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA (100 mg/400 mg) (CON BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
daratumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 100 mg de daratumumab (20 mg/ml).
Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 400 mg de daratumumab (20 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético glacial, manitol (E421), polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial, 100 mg/5 ml
1 vial, 400 mg/20 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Por vía intravenosa tras dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/001
EU/1/16/1101/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión
daratumumab
Por vía intravenosa tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

100 mg/5 ml
400 mg/20 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 1 800 mg solución inyectable
daratumumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 15 ml contiene 1 800 mg de daratumumab (120 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitol, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Solo para vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1101/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

DARZALEX 1 800 mg solución inyectable
daratumumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

15 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión daratumumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es DARZALEX y para qué se utiliza

Qué es DARZALEX

DARZALEX 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

DARZALEX 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

No debe recibir DARZALEX

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

No debe recibir DARZALEX si usted cumple el criterio anterior. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir DARZALEX.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir DARZALEX:

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

En algunos casos, es posible que presente una reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para tragar o respirar o una erupción con picor (urticaria). Algunas reacciones alérgicas graves y otras reacciones graves relacionadas con la perfusión han resultado en muerte.

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

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

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

Disminución del número de células sanguíneas

DARZALEX 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 cualquier síntoma de infección como fiebre o cualquier síntoma de disminución en el número de plaquetas tales 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 puede afectar a los resultados de este análisis de sangre. Indique a la persona que realice la prueba que está usando DARZALEX.

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 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. 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 administre DARZALEX a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y DARZALEX

Informe a su médico o enfermero 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 o enfermero antes de recibir DARZALEX.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe de inmediato a su médico o enfermero. 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 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 usar DARZALEX lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

DARZALEX 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

Cantidad administrada

Su médico calculará la dosis y la pauta posológica de DARZALEX. La dosis de DARZALEX dependerá de su peso corporal.

La dosis inicial habitual de DARZALEX es de 16 mg por kg de peso. DARZALEX se puede administrar solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple. Cuando se administra solo, DARZALEX 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 mientras la enfermedad no empeore.

Cuando DARZALEX se administra junto con otros medicamentos, su médico podrá modificar el tiempo entre las dosis así como el número de tratamientos que reciba.

En la primera semana, su médico podrá administrarle la dosis de DARZALEX dividida en dos días consecutivos.

Cómo se administra el medicamento

Un médico o enfermero le administrarán DARZALEX. Se administra como goteo en una vena (“perfusión intravenosa”) durante varias horas.

Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX

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

Antes de cada perfusión de DARZALEX le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión. 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 perfusión de DARZALEX le administrarán medicamentos (como corticosteroides) para disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión.

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 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

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 o enfermero.

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 perfusión

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

Estas reacciones incluyen los síntomas siguientes:

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.

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

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

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas):

- reacción alérgica grave, que puede incluir hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para tragar o respirar o una erupción con picor (urticaria). Ver sección 2.

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

Otros efectos adversos

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

- fiebre
- sensación de mucho cansancio
- diarrea
- estreñimiento
- 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 a 1 de cada 10 personas):

- latido cardíaco irregular (fibrilación auricular)
- acumulación de líquido en los pulmones, lo que conlleva dificultad para respirar
- gripe
- infección urinaria
- infección grave en todo el cuerpo (sepsis)
- deshidratación
- desmayo
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel bajo de calcio en la sangre
- inflamación del páncreas
- infección por un tipo de herpes virus (infección por citomegalovirus)

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 o enfermero, 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 incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de DARZALEX

DARZALEX se conservará en el hospital o clínica.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario desechará 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

- El principio activo es daratumumab. Un ml de concentrado contiene 20 mg de daratumumab. Cada vial de 5 ml de concentrado contiene 100 mg de daratumumab. Cada vial de 20 ml de concentrado contiene 400 mg de daratumumab.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, manitol (E421), polisorbato 20, acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (consulte el apartado «DARZALEX contiene sodio» en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

DARZALEX es un concentrado para solución para perfusión y es un líquido entre incoloro y amarillo. DARZALEX se suministra en una caja que contiene 1 vial de vidrio.

DARZALEX también está disponible como un envase de inicio conteniendo 11 viales: (6 viales de 5 ml + 5 viales de 20 ml).

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Este medicamento es únicamente para un sólo uso.

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

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX que se precisan y el número de viales necesarios de DARZALEX en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX 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 perfusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de perfusión que contenga cloruro de sodio al 0,9%. Las bolsas/envases de perfusión 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 no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de perfusión) 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 perfusión intravenosa utilizando para ello un equipo de perfusión 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 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 perfusión 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.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Prospecto: información para el paciente

DARZALEX 1 800 mg solución inyectable daratumumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es DARZALEX y para qué se utiliza

Qué es DARZALEX

DARZALEX es un medicamento 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 sanguíneas anómalas específicas del organismo, permitiendo al sistema inmunitario destruirlas.

Para qué se utiliza DARZALEX

DARZALEX 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.

DARZALEX también se utiliza en adultos de 18 años o mayores, que padecen un tipo de trastorno hematológico denominado “amiloidosis AL”. En la amiloidosis AL, las células sanguíneas anómalas producen cantidades excesivas de proteínas anómalas que se depositan en varios órganos, haciendo que no funcionen correctamente.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir DARZALEX

No debe recibir DARZALEX

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

No debe recibir DARZALEX si usted cumple el criterio anterior. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir DARZALEX.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de empezar a recibir DARZALEX:

Reacciones relacionadas con la perfusión

DARZALEX se administra como inyección subcutánea usando una pequeña aguja para inyectar el medicamento bajo su piel. Antes y después de cada inyección, se le administrarán medicamentos que ayudan a reducir la probabilidad de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión (consulte el apartado «Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX» en la sección 3). Estas reacciones se producen sobre todo con la primera inyección y la mayoría ocurren el día de la inyección. Si ya ha experimentado una reacción relacionada con la perfusión, es menos probable que le vuelva a suceder. Sin embargo, se pueden producir reacciones diferidas hasta 3-4 días después de la inyección. Si tiene una fuerte reacción después de la inyección, es posible que su médico decida no usar DARZALEX.

En algunos casos, es posible que presente una reacción alérgica grave que puede incluir hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para tragar o respirar o una erupción con picor (urticaria). Consulte la sección 4.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si presenta alguna de las reacciones relacionadas con la perfusión indicadas al comienzo de la sección 4. Si presenta reacciones relacionadas con la perfusión, es posible que usted necesite otros medicamentos para tratar sus síntomas, o podría ser necesario detener las inyecciones. Cuando estas reacciones desaparezcan, o mejoren, se puede volver a administrar la inyección.

Disminución del número de células sanguíneas

DARZALEX 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 cualquier síntoma de infección como fiebre o cualquier síntoma de disminución en el número de plaquetas tales 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 puede afectar a los resultados de este análisis de sangre. Indique a la persona que realice la prueba que está usando DARZALEX.

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 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. 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 administre DARZALEX a niños ni adolescentes menores de 18 años, ya que se desconoce cómo les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y DARZALEX

Informe a su médico o enfermero 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 o enfermero antes de recibir DARZALEX.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, informe de inmediato a su médico o enfermero. 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 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 usar DARZALEX lo que puede afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas.

DARZALEX solución inyectable subcutánea contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 15 ml, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

DARZALEX solución inyectable subcutánea contiene sorbitol

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha indicado que tiene intolerancia a algunos azúcares o si le han diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), una enfermedad genética rara en la que la persona no puede descomponer la fructosa, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento.

3. Cómo se administra DARZALEX

Cantidad administrada

La dosis de DARZALEX solución inyectable subcutánea es de 1 800 mg.

DARZALEX se puede administrar solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple, o con otros medicamentos utilizados para tratar la amiloidosis AL. DARZALEX normalmente 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 mientras la enfermedad no empeore.

Cuando DARZALEX se administra junto con otros medicamentos, su médico podrá modificar el tiempo entre las dosis así como el número de tratamientos que reciba.

Cómo se administra el medicamento

Un médico o enfermero le administrará DARZALEX como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) durante entre 3 y 5 minutos aproximadamente. Se administra en la zona del estómago (abdomen), no en otras zonas del cuerpo, y tampoco en zonas del abdomen donde la piel presente enrojecimiento, hematomas, sensibilidad, endurecimiento o zonas en donde haya cicatrices.

Si experimenta dolor durante la inyección, el médico o enfermero podría interrumpir la inyección y le administraría el resto de la inyección en otra zona de su abdomen.

Medicamentos administrados durante el tratamiento con DARZALEX

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

Antes de cada inyección de DARZALEX le administrarán medicamentos que ayudan a disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión. 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 inyección de DARZALEX le administrarán medicamentos (como corticosteroides) para disminuir las probabilidades de que sufra reacciones relacionadas con la perfusión.

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 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

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 o enfermero.

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 perfusión

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si durante los 3-4 días después de la inyección presenta alguno de los síntomas siguientes. Es posible que necesite otros medicamentos, o que sea necesario interrumpir o suspender las inyecciones.

Estas reacciones incluyen los síntomas siguientes:

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.

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

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

Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 personas):

- reacción alérgica grave, que puede incluir hinchazón de la cara, los labios, la boca, la lengua o la garganta, dificultad para tragar o respirar o una erupción con picor (urticaria). Ver sección 2.

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

Reacciones en el lugar de la inyección

Se pueden producir reacciones en la piel en la zona de inyección o cerca (reacciones locales), incluyendo reacciones en el lugar de la inyección, con DARZALEX solución inyectable subcutánea.

Estas reacciones son frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas). Los síntomas en el lugar de la inyección pueden incluir enrojecimiento de la piel, picor, hinchazón, dolor, hematomas, sarpullido, hemorragia.

Otros efectos adversos

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

- fiebre
- sensación de mucho cansancio
- diarrea
- estreñimiento
- disminución del apetito
- dificultad para dormir
- dolor de cabeza
- lesión nerviosa que puede causar hormigueo, entumecimiento o dolor
- sarpullido
- espasmos musculares
- dolor articular
- manos, tobillos o pies hinchados
- debilidad
- dolor de espalda
- 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)

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

- latido cardíaco irregular (fibrilación auricular)
- acumulación de líquido en los pulmones, lo que conlleva dificultad para respirar
- infección urinaria
- infección grave en todo el cuerpo (sepsis)
- deshidratación
- nivel alto de azúcar en la sangre
- nivel bajo de calcio en la sangre
- sensación de mareo
- desmayo
- dolor en los músculos del pecho
- gripe
- escalofríos
- picor
- sensaciones extrañas en la piel (tales como un cosquilleo u hormigueo)
- inflamación del páncreas
- presión arterial alta

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

- inflamación del hígado (hepatitis)
- infección por un tipo de herpes virus (infección por citomegalovirus)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, 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 incluido en el Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de DARZALEX

DARZALEX solución inyectable subcutánea se conservará en el hospital o clínica.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

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

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario desechará 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

- El principio activo es daratumumab. Un ml de solución contiene 120 mg de daratumumab. Cada vial de 15 ml de solución inyectable contiene 1 800 mg de daratumumab.
- Los demás componentes son hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, L-metionina, polisorbato 20, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables (consulte el apartado “DARZALEX contiene sodio y sorbitol” en la sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

DARZALEX solución inyectable subcutánea es un líquido entre incoloro y amarillo.

DARZALEX solución inyectable subcutánea se suministra en una caja que contiene 1 vial de vidrio monodosis.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън&ДжонсънБългария” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

DARZALEX solución inyectable subcutánea debe ser administrado por un profesional sanitario.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas del vial para asegurarse de que se va a administrar la formulación correspondiente (formulación intravenosa o subcutánea) y de que se va a administrar la dosis al paciente tal y como se ha prescrito. DARZALEX solución inyectable se debe administrar solamente por inyección subcutánea a la dosis especificada. DARZALEX formulación subcutánea no está indicado para la administración intravenosa.

DARZALEX solución inyectable subcutánea es para un solo uso y se presenta listo para usar.

- DARZALEX solución inyectable subcutánea es compatible con jeringas de polipropileno o polietileno; con kits de perfusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y con agujas de inyección y transferencia de acero inoxidable.
- DARZALEX solución inyectable subcutánea debe ser una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
- Sacar el vial de DARZALEX solución inyectable subcutánea del lugar de conservación refrigerado (2 °C – 8 °C) y equilibrar a la temperatura ambiente (15 °C–30 °C). El vial no perforado se puede conservar a temperatura y luz ambiente durante un máximo de 24 horas en el embalaje original para protegerlo de la luz. Proteger de la luz solar directa. No agitar.
- Preparar la jeringa de administración en condiciones asépticas controladas y validadas.
- Para evitar obstruir la aguja, acoplar la aguja hipodérmica o el kit de perfusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.

Conservación de la jeringa preparada

- Si la jeringa con DARZALEX no se usa de forma inmediata, conservar la solución de DARZALEX durante un máximo de 4 horas a temperatura y luz ambiente.

Administración

- Inyectar 15 ml de DARZALEX solución inyectable subcutánea en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 7,5 cm a la derecha o la izquierda del ombligo durante

aproximadamente 3-5 minutos. No inyectar DARZALEX solución inyectable subcutánea en otras zonas del cuerpo ya que no hay datos disponibles.

- En inyecciones sucesivas se deben alternar las zonas de administración.
- DARZALEX solución inyectable subcutánea no se debe inyectar nunca en zonas de la piel que muestren enrojecimiento, hematomas, sensibilidad, endurecimiento o zonas en donde haya cicatrices.
- Pausar o reducir la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. Si el dolor no remite al reducir la velocidad de inyección, se puede optar por administrar el resto de la dosis en una segunda zona de inyección en la zona opuesta del abdomen.
- Durante el tratamiento con DARZALEX solución inyectable subcutánea, no administrar otros medicamentos por vía subcutánea en el mismo sitio que DARZALEX.
- 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.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.