

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

DARZALEX

(DARATUMUMAB)

100 mg/5 ml y 400 mg/20 ml

Concentrado para solución para **perfusión**

Según lo autorizado en el Registro Sanitario

Uso intravenoso

FÓRMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de uso único de 5 ml contiene:

Daratumumab 100 mg

Excipientes:

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.

Cada vial de uso único de 20 ml contiene:

Daratumumab 400 mg

Excipientes:

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

INDICACIONES Y USO

DARZALEX está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de tratamiento previas, incluido un inhibidor de proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador, o que son doblemente refractarios a un IP y un agente inmunomodulador.

DESCRIPCIÓN

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano inmunoglobulina G1 kappa (IgG1k) contra el antígeno CD38, producido en una línea celular mamífera (ovario del hámster chino [CHO]) usando tecnología de ADN **recombinante**. El peso molecular de daratumumab es aproximadamente de 148 kDa.

DARZALEX se suministra como una solución incolora a amarillo pálido, sin conservantes para infusión intravenosa en viales de dosis única. El pH es de 5,5. DARZALEX debe ser diluido en una solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP [ver Posología y Modo de administración (Preparación para la administración, Administración)].

Cada vial de dosis única de DARZALEX 20 ml contiene 400 mg de daratumumab; **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

Cada vial de dosis única de DARZALEX 5 ml contiene 100 mg de daratumumab; **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.**

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Mecanismo de acción**

CD38 es una glucoproteína transmembrana (48 kDa) expresada en la superficie de las células hematopoyéticas, incluido mieloma múltiple y otros tipos de células y tejidos, que tiene múltiples funciones, como adhesión, señalización y modulación mediada por receptores de la actividad de la ciclasa y la hidrolasa, **CD38 se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple.** Daratumumab es un anticuerpo monoclonal (mAB) IgG K humano que se une a CD38 e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan el CD38 al inducir la apoptosis directamente mediante el entrecruzamiento mediado por Fc, así como la lisis de células tumorales inmunomediada mediante citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Las células supresoras derivadas de la línea mieloide (MDSC) y un subconjunto de células T regulatorias (CD38+T_{regs}) expresan la CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

Farmacodinámica

Los linfocitos citolíticos naturales (NK) expresan la CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Con el tratamiento con DARZALEX se observaron disminuciones en los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56^{dim}) en sangre entera periférica y médula ósea.

Los recuentos absolutos de células T CD4+ y T CD8+, así como sus porcentajes de linfocitos totales, aumentaron con el tratamiento con DARZALEX, tanto en sangre periférica como en médula ósea. **Además, la secuenciación de ADN de los receptores de los linfocitos T verificó que la clonalidad de los linfocitos T aumentó con el tratamiento con daratumumab, lo que indica que efectos inmunomoduladores podrían contribuir a la respuesta clínica.**

Electrofisiología cardíaca

DARZALEX, al ser una proteína grande, tiene una baja probabilidad de interacciones directas en canales iónicos. No hay evidencia de datos preclínicos o clínicos que sugieran que DARZALEX tiene el potencial de retrasar la repolarización ventricular.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de daratumumab luego de la administración intravenosa se evaluó en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario en niveles de dosis de 0,1 mg/kg a 24 mg/kg, e incluyeron la dosis y régimen recomendado de 16 mg/kg.

El análisis PK poblacional incluyó 223 pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX en dos ensayos clínicos (150 sujetos recibieron 16 mg/kg).

En el rango de dosis 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 disposición del fármaco mediada por la diana.** Los aumentos en el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) fueron más que proporcionales a la dosis. La depuración disminuyó con la dosis creciente y la dosis repetida, indicando una farmacocinética mediada por el blanco terapéutico. **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.**

Siguiendo el esquema y la dosis recomendada de 16 mg/kg, el valor medio [**Desviación Estándar (DE)**] de C_{max} en suero fue de 915 (410) µg/ml al final de la dosificación semanal, aproximadamente 2,9 veces mayor que luego de la primera infusión. La concentración sérica media (**DE)** de la predosis (valle) al final de la dosificación semanal fue de 573 (332) µg/ml.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

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. En base al análisis PK poblacional, el estado estacionario de daratumumab se alcanza aproximadamente 5 meses en el periodo de dosificación de cada 4 semanas (en la vigesimoprimera infusión), y el cociente medio (**DE**) entre la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario y la $C_{m\acute{a}x}$ después de la primera dosis fue 1,6 (0,5). La media (**DE**) de la depuración lineal y el volumen de distribución central medio (**DE**) se estiman en 171,4 (95,3) ml/día y 4,7 (1,3 L), respectivamente. La vida media terminal estimada media (**DE**) asociada con la depuración lineal fue de alrededor de 18 (9) días.

Los análisis PK de población indicaron que el volumen central de distribución y la depuración de daratumumab aumentan con el incremento del peso corporal, lo que respalda el régimen de dosis basado en el peso corporal. Los análisis PK poblacionales también mostraron que la edad (31 a 84 años) y el género no tienen efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de daratumumab.

Poblaciones especiales

Edad y sexo

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional, la edad (rango: 31-84 años) no tuvo un efecto clínicamente importante en la farmacocinética de daratumumab, y la exposición a daratumumab fue 12 similar entre los pacientes más jóvenes (edad < 65 años, n = 127) y los pacientes más mayores (edad ≥ 65 años, n = 96; edad ≥ 75 años, n = 18; edad ≥ 85 años, n = 0). El sexo (mujeres [n = 91], hombres [n = 132]) no afectó a la exposición a daratumumab de manera clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

Los análisis PK poblacionales incluyeron 71 pacientes con función renal normal (depuración de creatinina [CrCL] •90 mL/min), 78 pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL <90 DQG ≥60 mL/min), 68 pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCL <60 DQG ≥30 mL/min), y 6 pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en estadio final (CrCL <30 ml/min). No se han observado diferencias clínicas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia renal y aquellos con función renal normal [*ver Uso en poblaciones específicas – Insuficiencia renal*].

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.

Los análisis PK poblacionales incluyeron 189 pacientes con función hepática normal (TB y AST 8/1) y 34 con insuficiencia hepática leve (TB 0,1× a 1,5× UNL o AST > UNL). No se han observado diferencias clínicas en la exposición a daratumumab entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y aquellos con función hepática normal. Daratumumab no se ha

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (TB>1,5× a 3× ULN y cualquier AST) o grave (TB>3× ULN y cualquier AST).

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

El estudio 1 fue un estudio abierto en el que se evaluó la monoterapia de DARZALEX en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido por lo menos 3 línea de tratamiento previas incluyendo un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, o que tuvieron una doble recidiva a un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador. En 106 pacientes, DARZALEX 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta que hubo toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La edad media de los pacientes fue de 63,5 años (rango de 31 a 84 años), **11% de los pacientes eran ≥75 años**, 49% fueron hombres y el 79% fueron caucásicos. Los pacientes recibieron 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%). Al inicio, el 97% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% fueron refractarios tanto a un inhibidor de proteasoma (PI) como un agente inmunomodulador, y el 77% fueron refractarios a agentes alquilantes, **el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib**.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global determinada por la evaluación del Comité Independiente de Revisión utilizando los criterios del IMWG (ver la Tabla 1).

Tabla 1: Resultados de eficacia para el estudio 1

	N=106
Tasa de respuesta global (ORR, <i>por sus siglas en inglés</i>)	31 (29,2%)
IC del 95% (%)	(20.8, 38.9)
Respuesta completa estricta (sCR, <i>por sus siglas en</i>	3 (2,8%)
Respuesta completa (CR)	0
Muy buena respuesta parcial (VGPR, <i>por sus siglas en</i>	10 (9,4%)
Respuesta parcial (PR, <i>por sus siglas en inglés</i>)	18 (17,0%)

ORR = sCR+CR+VGPR+PR

IC= intervalo de confianza

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,9 a 5,6 meses). La mediana de duración de la respuesta fue de 7,4 meses (rango: 1,2 a 13,1+ meses).

El estudio 2 fue un estudio de etiqueta abierta con incremento de la dosis que evaluó la monoterapia de DARZALEX en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que habían recibido por lo menos 2 tratamientos citorreductores diferentes. En 42 pacientes, DARZALEX 16 mg/kg se administró con medicación previa y posterior a la infusión. El tratamiento continuó hasta que hubo toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

La edad mediana de los pacientes fue de 64 años (rango de 44 a 76 años), 64% fueron hombres y el 76% fueron caucásicos. Los pacientes que participaron en el estudio habían recibido previamente una mediana de 4 líneas de tratamiento. El 74% de los pacientes habían recibido **previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)**. Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (100%), lenalidomida (95%), pomalidomida (36%) y carfilzomib (19%). Al inicio, un 76% de los pacientes fueron refractarios a la última línea de tratamiento, un 64% de los pacientes fueron refractarios tanto a un PI como un agente inmunomodulador, y el 60% de los pacientes fueron refractarios a agentes alquilantes, **el 36% eran refractarios a pomalidomida y el 17% eran refractarios a carfilzomib.**

La tasa global de respuesta fue del 36% (IC 95%: 21,6, 52,0%) con 1 CR y 3 VGPR. La mediana de tiempo a la respuesta fue de 1 mes (rango: 0,5 a 3,2 meses). La mediana de duración de la respuesta no fue estimable (rango: 2,2 a 13,1+ meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada y esquema

- Administrar medicaciones previas a la infusión y posteriores a la infusión **para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) con daratumumab** [ver *Posología y modo de administración - Medicaciones concomitantes recomendadas*].
- Administrar únicamente como una infusión intravenosa después de la dilución [ver *Posología y modo de administración - Administración*].
- DARZALEX debe ser administrado por un profesional sanitario, con acceso inmediato a un equipo de emergencia y soporte médico apropiado para tratar reacciones a la infusión, si se producen [ver *Advertencias y Precauciones – Reacciones a la infusión*].

La dosis recomendada de DARZALEX es 16 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa siguiendo el esquema posológico que se presenta a continuación.

Tabla 2: Esquema de dosis de DARZALEX

Esquema	Semanas
Semanalmente	Semanas 1 a 8
Cada dos semanas	Semanas 9 a 24
Cada cuatro semanas	Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad

Dosis olvidada(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX, administrar la dosis lo antes posible y ajustar el esquema posológico acordemente, manteniendo el intervalo de tratamiento.

Administrar la infusión de DARZALEX por vía intravenosa con la velocidad apropiada de infusión. Considerar un aumento escalonado de la velocidad de infusión sólo en el caso de que no existan reacciones a la infusión con la infusión previa de DARZALEX, según se define en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasas de infusión para la administración de DARZALEX

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Máxima velocidad
Primera infusión	1000 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Segunda infusión^a	500 ml	50 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora
Infusiones posteriores^b	500 ml	100 ml/hora	50 ml/hora cada hora	200 ml/hora

^a Incrementar sólo si no ha habido reacciones a la infusión de Grado 1 (leve) o mayores durante las 3 primeras horas de la primera infusión.

^b Incrementar sólo si no ha habido reacciones a la infusión de Grado 1 (leve) o mayores durante una velocidad final de infusión de ≥ 100 ml./hora en las dos primeras infusiones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

Para reacciones a la infusión de cualquier grado/gravedad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y tratar los síntomas. El tratamiento de reacciones a la infusión puede requerir una reducción de la velocidad de infusión o suspensión del tratamiento con DARZALEX según se explica más abajo [*ver Advertencias y Precauciones – Reacciones a la infusión*].

- Grado 1-2 (leves a moderadas): Una vez que se hayan resuelto los síntomas de las reacciones, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad en que la reacción ocurrió. Si el paciente no sufre más síntomas de reacción, se puede reanudar el incremento de la velocidad de infusión con aumentos e intervalos apropiados (Tabla 3).
- Grado 3 (graves): Si la intensidad de la reacción disminuye a Grado 2 o menor, considerar reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad en que ocurrió la reacción. Si el paciente no sufre síntomas adicionales, reanudar el incremento de la velocidad de infusión con aumentos e intervalos como se indica en la Tabla 3. Repetir el procedimiento antes mencionado en el caso de que haya recurrencia de síntomas de Grado 3. Interrumpir permanentemente el uso de DARZALEX luego de la tercera vez que ocurra una reacción de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente mortales): Interrumpir permanentemente el tratamiento con DARZALEX.

Medicaciones concomitantes recomendadas

Medicación previa a la infusión

Administrar medicaciones antes de la infusión a todos los pacientes para reducir el riesgo de reacciones a la infusión aproximadamente 1 hora antes de cada infusión de DARZALEX según se describe a continuación:

- corticosteroides intravenosos (metilprednisolona 100 mg. o dosis equivalente de un corticosteroide de media o larga duración), más
- antipiréticos orales (acetaminofeno/paracetamol 650 a 1000 mg.), más
- antihistamínico oral o intravenoso (difenhidramina 25 a 50 mg. o equivalente).

Luego de la segunda infusión, se puede reducir la dosis de corticosteroides (metilprednisolona 60 mg por vía intravenosa), **conforme al criterio del médico.**

Medicación posterior a la infusión

Administrar medicación posterior a la infusión a todos los pacientes para reducir el riesgo de reacciones tardías a la infusión según se describe a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

- corticosteroides orales (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acuerdo a los estándares locales) durante el primer y segundo día luego de todas las infusiones.

Para pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva, considerar la prescripción de medicamentos posteriores a la infusión, como broncodilatadores de corta y larga duración y corticosteroides para inhalación. Luego de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta reacciones graves a la infusión, estos medicamentos adicionales para inhalación posteriores a la infusión pueden suspenderse, **conforme al criterio del médico.**

Profilaxis por reactivación de Herpes Zóster

Iniciar profilaxis antiviral para prevenir la reactivación de herpes zóster dentro de 1 semana de haber empezado a tomar DARZALEX y continuar durante 3 meses después del tratamiento [*ver Reacciones Adversas*].

Preparación para la administración

DARZALEX es para un solo uso.

Preparar la solución para la infusión utilizando la siguiente técnica aséptica:

- Calcular la dosis (mg), volumen total (ml) de solución de DARZALEX requerida y el número de viales de DARZALEX necesarios en base al peso corporal real del paciente.
- Verificar que la solución de DARZALEX sea incolora a amarillo pálido. No utilizar si hay partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas presentes.
- Utilizando la técnica aséptica, extraer un volumen de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP de la bolsa/envase de la infusión que sea igual al volumen requerido de solución DARZALEX.
- Retirar la cantidad necesaria de solución DARZALEX y diluir hasta el volumen apropiado añadiendo a la bolsa/envase que contenga solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%, USP según se especifica en la Tabla 3 [*Ver Posología y modo de Administración - Dosis recomendada y esquema*]. Las bolsas/envases de infusión deben ser de policloruro de vinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o combinación de poliolefina (PP+PE). Diluir bajo condiciones asépticas apropiadas. Descartar cualquier porción sin usar que haya quedado en el vial.
- Invertir cuidadosamente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.

Como DARZALEX no contiene ningún conservante, la solución diluida en condiciones asépticas validadas es estable por 48 horas almacenado entre 2° y 8°C seguidas por 4 horas de equilibración y 24 horas a no más de 25°C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el contenedor lo permitan. La solución diluida puede generar partículas proteaginosas translúcidas a blancas muy pequeñas, dado que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, decoloración o partículas extrañas.

Administración

- Administrar la solución diluida mediante infusión intravenosa utilizando un set de infusión con regulador de flujo y con un filtro en línea, estéril, no pirogénico, de polietersulfona (PES) con baja unión a proteínas (tamaño de los poros 0,22 o 0,2 micrómetros). Deben usarse sets de administración de poliuterano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.
- La infusión debe completarse dentro de las 15 horas.
- No guardar ninguna porción no utilizada para reutilización. Cualquier producto sobrante o sin usar debe ser desechado de acuerdo con la reglamentación local.
- No administrar la infusión de DARZALEX concomitantemente en la misma línea intravenosa con otros agentes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, ver sección “fórmula cuali y cuantitativa”.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de infusión

DARZALEX puede causar reacciones graves a la infusión. Aproximadamente la mitad de los pacientes sufrieron una reacción, la mayoría durante la primera infusión **(95%). El 5% de todos los pacientes presentaron una RRP en más de una perfusión.**

Las reacciones a la infusión pueden ocurrir también en las infusiones subsiguientes. Casi todas las reacciones ocurrieron durante la infusión o dentro de las 4 horas luego de completar DARZALEX. Antes de la introducción de la medicación posterior a la infusión en ensayos clínicos, las reacciones a la infusión ocurrieron hasta 48 horas después de la infusión.

Han ocurrido reacciones graves, incluyendo broncoespasmos, hipoxia, disnea e hipertensión. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, como tos, sibilancia, estrechez e irritación de laringe y garganta, edema laríngeo o pulmonar, congestión nasal y rinitis alérgica. Los síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

menos frecuentes fueron hipotensión, dolor de cabeza, sarpullido, urticaria, prurito, náuseas, vómitos y escalofríos [*Ver Reacciones adversas - Reacciones adversas en ensayos clínicos*].

Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Monitorear con frecuencia a los pacientes durante toda la infusión. Interrumpir la infusión de DARZALEX ante reacciones de cualquier gravedad e instituir tratamiento médico según la necesidad. Interrumpir permanentemente la terapia con DARZALEX ante reacciones potencialmente mortales (Grado 4). Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3, **al reanudar la perfusión, reducir** la velocidad de infusión [*Ver Posología y Modo de administración - Dosis recomendada y esquema*].

Para reducir el riesgo de reacciones tardías a la infusión, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes el primer y segundo día luego de todas las infusiones. Los pacientes con antecedentes de insuficiencias pulmonares obstructivas pueden requerir otras medicaciones posteriores a la infusión para controlar las complicaciones respiratorias. Considerar prescribir broncodilatadores de corta y larga duración y corticosteroides para inhalación en pacientes con insuficiencias pulmonares obstructivas.

Interferencia con pruebas serológicas

Daratumumab se adhiere al CD38 en glóbulos rojos (RBC, *por sus siglas en inglés*) y da resultado positivo en una prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs). Las pruebas de antiglobulina indirecta positivas mediadas por Daratumumab pueden persistir por hasta 6 meses luego de la última infusión de daratumumab. Daratumumab unido a los glóbulos rojos enmascara la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente¹ [*ver Referencias*]. La determinación del ABO y factor Rh de un paciente no se ve afectada [*Ver Interacciones medicamentosas*].

Notificar a centros de transfusión de sangre de esta interferencia con pruebas serológicas e informar a los bancos de sangre que el paciente ha recibido DARZALEX. Clasificar y evaluar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX.

Interferencia con determinación de respuesta completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG kappa humano que puede ser detectado tanto en la electroforesis de proteínas en suero (SPE) como en ensayos de inmunofijación (IFE) usados para el monitoreo clínico de proteína-M endógena [*Ver Interacciones medicamentosas (7.1)*]. Esta interferencia puede impactar sobre la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se ha realizado ningún estudio de interacción medicamentosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

IgG1κ es un anticuerpo monoclonal, 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.

Efectos de Daratumumab en pruebas de laboratorio

Interferencia con pruebas de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs)

Daratumumab se adhiere a CD38 en los RBC e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo detección de anticuerpos y pruebas cruzadas. Los métodos de mitigación de interferencia de Daratumumab incluyen tratar reactivos RBC con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la adhesión a daratumumab¹ [Ver Referencias] o genotipificar. Dado que sistema de grupo sanguíneo Kell es también susceptible al tratamiento con DTT, las unidades K-negativas deben proveerse luego de descartar o identificar aloanticuerpos usando RBC tratados con DTT. Si se requiere una transfusión de emergencia, puede administrarse RBC compatibles con ABO/RhD sin pruebas cruzadas, según las prácticas de bancos de sangre locales.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede detectarse en ensayos de electroforesis de proteínas en suero (SPE) y ensayos de inmunofijación (IFE) usados para monitoreo de inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede conducir a un falso positivo en los resultados de los ensayos SPE e IFE en pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa impactando sobre la evaluación inicial de las respuestas completas con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG). En pacientes con muy buenas respuestas parciales persistentes, considerar otros métodos para evaluar la profundidad de la respuesta.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos obtenidos en humanos para informar riesgos con el uso de DARZALEX durante el embarazo. No se han realizado estudios en animales. Sin embargo, hay consideraciones clínicas [ver Consideraciones Clínicas]. Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) son transferidos a través de la placenta. Basado en su mecanismo de acción, DARZALEX puede causar depleción mieloide fetal o disminución linfocitaria celular y reducción de densidad ósea. Posponer la administración de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

vacunas vivas a neonatos e infantes expuestos a DARZALEX en el útero hasta completar una evaluación hematológica.

Datos

Datos en animales

Los ratones que fueron modificados genéticamente para eliminar toda expresión de CD38 (ratones knockout CD38) tenían una reducción de la densidad ósea al nacer, de la cual se recuperaron a los 5 meses de edad. En monos cynomolgus expuestos durante el embarazo a otros anticuerpos monoclonales que afectan las poblaciones de leucocitos, los monos infantes tuvieron una reducción reversible en los leucocitos.

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

Resumen de riesgos

No hay información en cuanto a la presencia de daratumumab en la leche humana, los efectos sobre los infantes amamantados ni en la producción de leche. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche humana. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos presentes en la leche materna no entran en la circulación de los neonatos e infantes en cantidades significativas.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de DARZALEX de la madre y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño amamantado derivado de DARZALEX o de la afección subyacente de la madre.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Fertilidad

No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres.

Anticoncepción

Para evitar la exposición del feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar métodos de anticoncepción efectivos durante el tratamiento y durante 3 meses después de terminar el tratamiento con DARZALEX.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de DARZALEX en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso geriátrico

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

De los 156 pacientes tratados con la dosis recomendada, el 45% tenían 65 años o más, y el 10% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en la seguridad y efectividad entre estos pacientes y aquellos más jóvenes [ver Estudios Clínicos].

Insuficiencia renal

Basado en un análisis poblacional farmacocinético (PK) no es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal preexistente [ver Farmacología Clínica - Farmacocinética].

Insuficiencia hepática

Basado en un análisis poblacional farmacocinético (PK) no es necesario un ajuste en la dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente (Bilirrubina Total [TB] 1,0× a 1,5× límite superior de lo normal [ULN] o aspartato aminotransferasa [AST] >ULN). Daratumumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (TB >1,5× ULN y cualquier AST) [ver Farmacología Clínica - Farmacocinética].

EFFECTOS 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 cansancio en pacientes que usan daratumumab y esto se debe tener en cuenta cuando se conduzca o se utilicen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

- Reacciones a la infusión [Ver Advertencias y precauciones].

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en una gran variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparados directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco o pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos de seguridad reflejan la exposición a DARZALEX en 156 pacientes adultos con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con 16 mg/kg de DARZALEX en tres ensayos clínicos abiertos. La mediana de la duración de la exposición fue de 3,3 meses (rango de 0,03 a 20,4 meses).

Las reacciones adversas serias se informaron en 51 (33%) pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: neumonía (6%), deterioro general de salud física (3%) y pirexia (3%).

Las reacciones adversas dieron como resultado el retraso del tratamiento para 24 (15%) pacientes, más frecuentemente por infecciones. Las reacciones adversas dieron como resultado la suspensión para 6 (4%) pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

Las reacciones adversas ocurridas en por lo menos el 10% de los pacientes se presentan en la Tabla 4. La tabla 5 describe alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 informadas a una tasa de $\geq 10\%$.

Tabla 4: Reacciones adversas con incidencia del 10% en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg

Clasificación por sistema y órgano	DARZALEX 16 mg/kg N=156		
	Incidencia (%)		
Reacción adversa	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión ^a	48	3	0
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración			
Fatiga	39	2	0
Pirexia	21	1	0
Escalofríos	10	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	21	0	0
Congestión nasal	17	0	0
Disnea	15	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	23	2	0
Artralgia	17	0	0
Dolor en las extremidades	15	1	0
Dolor de pecho músculoesquelético	12	1	0
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias altas	20	1	0
Nasofaringitis	15	0	0
Neumonía ^b	11	6	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	27	0	0
Diarrea	16	1	0
Estreñimiento	15	0	0
Vómitos	14	0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	15	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	12	1	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión	10	5	0

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por investigadores como relacionados con la infusión, ver abajo

^b Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobular

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron Reacción a la infusión (48%); Otras reacciones adversas notificadas frecuentemente ($\geq 20\%$) fueron cansancio (39%), fiebre (21%), tos (21%), náuseas (27%), dolor de espalda (23%), infección del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

tracto respiratorio superior (20%), anemia (27%), neutropenia (22%) y trombocitopenia (20%).

Tabla 5: Tratamiento emergente de alteraciones de laboratorio de Grado 3-4 (≥ 10%)

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

Reacciones a la infusión

La incidencia de reacciones de cualquier grado a la infusión fue del 46% con la primera infusión de DARZALEX, 5% con la segunda infusión y 4% con las siguientes infusiones. Ninguna de las reacciones con la segunda infusión o las infusiones subsiguientes fueron de Grado 3 o mayores.

La mediana de tiempo hasta el inicio de una reacción fue de 1,5 horas (rango: 0,02 a 9,3 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a reacciones fue del 37%. Las duraciones medias de infusión para la 1^{ra}, 2^{da} e infusiones subsiguientes fueron 7,0, 4,6 y 3,4 horas, respectivamente.

Entre las reacciones graves a la infusión se incluyen broncoespasmos, disnea, hipoxia e hipertensión (<2% cada uno). Las reacciones adversas (5%) a la infusión de cualquier grado frecuentes fueron congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de la garganta, disnea y náusea.

Reactivación del virus Herpes Zóster

La profilaxis por reactivación de virus de herpes zóster se recomendó para pacientes en algunos ensayos clínicos de DARZALEX. Las mediciones sistémicas se utilizaron en el 73% de los pacientes. Se informó Herpes Zoster en el 3% de los pacientes.

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 post-comercialización.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En un ensayo clínico abierto realizado en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario tratados con DARZALEX, 111 pacientes fueron evaluados para buscar respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATA, *por sus siglas en inglés*) ante daratumumab en múltiples puntos de medición durante el tratamiento y por hasta 8 semanas luego de finalizar el tratamiento utilizando un inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia. Luego del inicio del tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

DARZALEX, ninguno de los pacientes dio positivo en anticuerpos anti-daratumumab. Sin embargo, este ensayo tiene limitaciones para detectar anticuerpos anti-daratumumab ante la presencia de altas concentraciones de daratumumab; por lo tanto, la incidencia de desarrollo de anticuerpos puede no haberse determinado de manera confiable.

La información de inmunogenicidad es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad de los métodos utilizados en el ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos en un método analítico puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la manipulación de muestras, el momento de la toma de muestras, interferencia farmacológica, medicaciones concomitantes y la enfermedad en subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos con daratumumab con el índice de anticuerpos con otros productos pueden ser engañosas.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconsejar al paciente que lea los rótulos (Información para el paciente) aprobados.

Reacciones a la infusión

Aconsejar a los pacientes buscar atención médica inmediata ante cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones a la infusión.

- nariz con picazón, moqueo o tapada; escalofríos, náuseas, dolores de cabeza, falta de aliento o dificultad al respirar [ver Advertencias y Precauciones – Reacciones a la infusión y Reacciones Adversas - Reacciones adversas en ensayos clínicos].

Interferencia con pruebas de laboratorio

Aconsejar a los pacientes que informen a profesionales de la salud, centro de transfusión y su personal, que están tomando DARZALEX en el caso de una transfusión planificada.

Informar a los pacientes que DARZALEX puede alterar los resultados de algunos análisis utilizados para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y puede que se necesite análisis adicionales para evaluar la respuesta.

SOBREDOSIS

Se desconoce en qué dosis de DARZALEX ocurre toxicidad grave.

En el caso de una sobredosis, monitorear al paciente por signos o síntomas de efectos adversos y proveer tratamiento médico apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

REFERENCIAS

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

PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN**Presentación**

DARZALEX es una solución incolora a amarillo pálido, sin conservantes, para infusión intravenosa, y se suministra como:

- vial de dosis única de 100 mg/5 ml.
- vial de dosis única de 400 mg/20 ml.

Conservación y estabilidad

Conservar refrigerado entre 2°C-8°C protegido de la luz.

Para protegerlo de la luz, mantenga el vial en su embalaje exterior.

No congelar. No agitar.

Diluya con cloruro de sodio al 0,9%

El producto diluido debe usarse de inmediato.

Si es diluido con condiciones asépticas validadas es estable por 48 horas almacenado entre 2° y 8°C seguidas por 4 horas de equilibración y 24 horas a no más de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DARZALEX RECOMBINANTE CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA
PERFUSIÓN 100 mg/5 mL

DARZALEX 100 mg/ 5mL:

Elaborado por:

De acuerdo a fabricante autorizado en el Registro Sanitario.

DARZALEX 400 mg/ 20 mL:

De acuerdo a fabricante autorizado en el Registro Sanitario.

Fecha de última revisión: __/__/____