

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

DARZALEX FASPRO® (daratumumab e hialuronidasa-fihj), inyección para uso subcutáneo

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2020

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

Indicaciones y modo de uso. (1)	07/2024
Posología y forma de administración. (2.2, 2.3, 2.4, 2.5)	07/2024
Advertencias y precauciones. (5.1)	07/2024

-----INDICACIONES Y MODO DE USO-----

DARZALEX FASPRO es una combinación de daratumumab, un anticuerpo citotóxico dirigido a CD38, y hialuronidasa, una endoglicosidasa, indicada para el tratamiento de pacientes adultos con:

- mieloma múltiple en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para la inducción y consolidación en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre.
- mieloma múltiple en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre.
- mieloma múltiple en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre y en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido al menos una terapia previa.
- mieloma múltiple en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre.
- mieloma múltiple en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior.
- mieloma múltiple en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos una línea de tratamiento anterior que incluya la lenalidomida y un inhibidor del proteasoma.
- mieloma múltiple en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido de uno a tres tratamientos anteriores.
- mieloma múltiple como monoterapia en pacientes que han recibido al menos tres tratamientos anteriores con un inhibidor de proteasomas (IP) y un agente inmunomodulador o para aquellos pacientes que tienen doble resistencia a un IP y a un agente inmunomodulador.
- amiloidosis de cadenas ligeras (AL) en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados. Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios. (1.2)

Limitaciones de uso:

- DARZALEX FASPRO no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que tienen enfermedad cardíaca de clase IIIB o clase IV de la NYHA o estadio IIIB de Mayo fuera de los ensayos clínicos controlados. (1.2)

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

Para uso subcutáneo solamente.

- Administre premedicación con un corticosteroide, acetaminofeno y un antagonista del receptor de histamina-1. (2.5)
- La dosis recomendada de DARZALEX FASPRO es (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa) administrada por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 3 a 5 minutos según el programa recomendado. (2.2, 2.3)
- Administre los medicamentos posteriores según lo recomendado. (2.5)

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

- **Inyección:** 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa por 15 ml (120 mg y 2,000 unidades/ml) solución en una ampolla de dosis única. (3)

DARZALEX FASPRO® (daratumumab y hialuronidasa-fihj), inyección

-----CONTRAINDICACIONES-----

Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave al daratumumab, la hialuronidasa o cualquiera de los componentes de la formulación. (4)

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

- **Hipersensibilidad y otras reacciones de administración:** suspenda de manera permanente el tratamiento con DARZALEX FASPRO en caso de reacciones con potencialmente mortales. (5.1)
- **Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL):** controle más frecuentemente a los pacientes con compromiso cardíaco para detectar reacciones adversas cardíacas y administre cuidados de apoyo según corresponda. (5.2)
- **Neutropenia:** monitoree periódicamente los conteos sanguíneos completos durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes con neutropenia para ver que no tengan síntomas de infección. Considere suspender el tratamiento con DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de neutrófilos. (5.3)
- **Trombocitopenia:** monitoree el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Considere suspender el tratamiento con DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de plaquetas. (5.4)
- **Toxicidad embriofetal:** puede causar daño al feto. Avise a las mujeres embarazadas el riesgo potencial para el feto e indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos efectivos. (5.5, 8.1, 8.3)
- **Interferencia con las pruebas cruzadas y las pruebas de detección de anticuerpos contra los glóbulos rojos:** clasifique y someta a los pacientes a una evaluación antes de comenzar el tratamiento. Informe a los bancos de sangre que un paciente recibió DARZALEX FASPRO. (5.6, 7.1)

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

- Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd son neuropatía periférica, fatiga, edema, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, diarrea, dolor musculoesquelético, insomnio y sarpullido. (6.1)
- La reacción adversa más común ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO en monoterapia es una infección de la vía respiratoria superior. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO-VMP son infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO-Rd son fatiga, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd son fatiga, neumonía, infección del tracto respiratorio superior y diarrea. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO-Kd son infección del tracto respiratorio superior, fatiga, insomnio, hipertensión, diarrea, tos, disnea, dolor de cabeza, pirexia, náuseas y edema periférico. (6.1)
- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) son infección del tracto respiratorio superior, diarrea, edema periférico, estreñimiento, fatiga, neuropatía sensorial periférica, náuseas, insomnio, disnea y tos. (6.1)
- Las anomalías de análisis de laboratorio más comunes ($\geq 40\%$) con DARZALEX FASPRO son disminución de leucocitos, disminución de linfocitos, disminución de neutrófilos, disminución de plaquetas y disminución de hemoglobina. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Biotech, Inc. llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 07/2024

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

- 1 INDICACIONES Y MODO DE USO**
 - 1.1 Mieloma múltiple
 - 1.2 Amiloidosis de cadenas ligeras
- 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Información importante de posología
 - 2.2 Dosis recomendada para el mieloma múltiple
 - 2.3 Dosis recomendada para la amiloidosis de cadenas ligeras
 - 2.4 Dosis omitidas de DARZALEX FASPRO
 - 2.5 Medicamentos concomitantes recomendados
 - 2.6 Modificaciones de dosis por reacciones adversas
 - 2.7 Preparación y administración
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
- 4 CONTRAINDICACIONES**
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Hipersensibilidad y otras reacciones de administración
 - 5.2 Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)
 - 5.3 Neutropenia
 - 5.4 Trombocitopenia
 - 5.5 Toxicidad embriofetal
 - 5.6 Interferencia en pruebas serológicas
 - 5.7 Interferencia en la determinación de la respuesta completa
- 6 REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia en poscomercialización

- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Efectos de daratumumab en los análisis de laboratorio
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
- 11 DESCRIPCIÓN**
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.6 Inmunogenicidad
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Mieloma múltiple recién diagnosticado
 - 14.2 Mieloma múltiple con recaída o refractario
 - 14.3 Amiloidosis de cadenas ligeras
- 15 REFERENCIAS**
- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

*No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN**1 INDICACIONES Y MODO DE USO****1.1 Mieloma múltiple**

DARZALEX FASPRO está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple:

- en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona para inducción y consolidación en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que no son elegibles para un autotrasplante de células madre y en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido al menos una terapia previa;
- en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recién diagnosticados que son elegibles para un autotrasplante de células madre;
- en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior;
- en combinación con pomalidomida y dexametasona en pacientes que han recibido al menos un tratamiento anterior que incluye la lenalidomida y un inhibidor del proteasoma;
- en combinación con carfilzomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple con recaída o refractario que han recibido de uno a tres tratamientos anteriores;
- como monoterapia en pacientes que han recibido al menos tres tratamientos anteriores con un inhibidor del proteasoma (IP) y un agente inmunomodulador o para aquellos pacientes que tienen doble resistencia a un IP y a un agente inmunomodulador.

1.2 Amiloidosis de cadenas ligeras

DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Esta indicación cuenta con la aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta [consulte Estudios clínicos (14.3)]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede depender de la verificación y la descripción de los beneficios clínicos en los ensayos confirmatorios.

Limitaciones de uso

DARZALEX FASPRO no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que tienen enfermedad cardíaca de clase IIIB o clase IV de la NYHA o estadio IIIB de Mayo fuera de los ensayos clínicos controlados [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Información importante de posología****DARZALEX FASPRO es solo para uso subcutáneo.**

- Administre medicamentos antes y después de la administración de DARZALEX FASPRO para minimizar las reacciones relacionadas con la administración [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

- Clasifique y realice pruebas de detección a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX FASPRO.

2.2 Dosis recomendada para el mieloma múltiple

La dosis recomendada de DARZALEX FASPRO es 1,800 mg/30,000 unidades (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa) administrada por vía subcutánea en el abdomen durante aproximadamente 3 a 5 minutos. Las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5 proporcionan el régimen de administración de dosis recomendado cuando DARZALEX FASPRO se administra como monoterapia o como parte de una terapia combinada.

Monoterapia y en combinación con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Rd), pomalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Pd) o carfilzomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Kd)

Utilice el régimen de administración de dosis proporcionado en la Tabla 1 cuando se administre DARZALEX FASPRO:

- en combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) 0
- en combinación con pomalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) 0
- en combinación con carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas) 0
- como monoterapia.

Tabla 1: Régimen de dosis de DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomina, pomalidomida o carfilzomib y dexametasona (ciclo de 4 semanas) y para monoterapia

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

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

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

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte Estudios clínicos (14.2) y la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

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

Utilice el programa de administración de la dosis proporcionado en la Tabla 2 cuando DARZALEX FASPRO se administre en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas).

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

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

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

^b La primera dosis del régimen de administración de dosis cada 4 semanas se da en la semana 55.

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte *Estudios clínicos (14.1)* y la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

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

Utilice el programa de dosificación de la Tabla 3 cuando DARZALEX FASPRO se administre en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

Tabla 3: Régimen de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

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

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

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

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte y la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VRd)

Utilice el programa de dosificación de la Tabla 4 cuando DARZALEX FASPRO se administre en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para el autotrasplante de células madre (ASCT).

Tabla 4: Régimen de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

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

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

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

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte *Estudios clínicos (14.1)* y la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

En combinación con bortezomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Vd)

Utilice el régimen de administración de la dosis proporcionado en la Tabla 5 cuando DARZALEX FASPRO se administre en combinación con y dexametasona (ciclo de 3 semanas).

Tabla 5: Régimen de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas)

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

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

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

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

2.3 Dosis recomendada para la amiloidosis de cadenas ligeras

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VCd)

La dosis recomendada de DARZALEX FASPRO es 1,800 mg/30,000 unidades (1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa) administradas simultáneamente aproximadamente en 3 a 5 minutos.

Utilice el programa de administración de la dosis proporcionado en la Tabla 6 cuando DARZALEX FASPRO se administre en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

Tabla 6: Régimen de dosificación de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)

Semanas	Régimen
Semanas 1 a 8	semanalmente (total de 8 dosis)
Semanas 9 a 24 ^a	cada dos semanas (total de 8 dosis)
Semana 25 en adelante hasta la progresión de la enfermedad o un máximo de 2 años ^b	cada cuatro semanas

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

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

Cuando se administra DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada, consulte *Estudios clínicos (14.2)* y la información de prescripción para conocer las recomendaciones de posología de los otros medicamentos.

2.4 Dosis omitidas de DARZALEX FASPRO

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

2.5 Medicamentos concomitantes recomendados

Premedicación

Administre la siguiente premedicación de 1 a 3 horas antes de cada dosis de DARZALEX FASPRO:

- Acetaminofeno de 650 mg a 1,000 mg por vía oral
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa
- Corticosteroides (de acción prolongada o intermedia)

Monoterapia

Administre metilprednisolona 100 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa. Considere reducir la dosis de metilprednisolona a 60 mg (o equivalente) luego de la segunda dosis de DARZALEX FASPRO.

En combinación

Administre dexametasona 20 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa antes de cada administración de DARZALEX FASPRO.

Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de dexametasona que forma parte del régimen de base servirá como premedicación en los días de administración de DARZALEX FASPRO [*consulte Estudios clínicos (14)*].

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

Post-medicación

Administre la siguiente post-medicación:

Monoterapia

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

En combinación

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

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

Si el paciente no experimenta una reacción importante relacionada con la administración sistémica después de las primeras 3 dosis de DARZALEX FASPRO, considere suspender la administración de corticosteroides (excluyendo cualquier corticosteroide específico del régimen de base).

Considere recetar broncodilatadores y corticosteroides inhalados de acción rápida y de acción prolongada en el caso de los pacientes que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Después de las primeras 4 dosis de DARZALEX FASPRO, considere suspender esta post-medificación adicional, si el paciente no experimenta una reacción sistémica importante relacionada con la administración.

Profilaxis para reactivación del herpes zóster

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

2.6 Modificaciones de dosis por reacciones adversas

No se recomienda hacer reducciones de la dosis de DARZALEX FASPRO. Considere suspender DARZALEX FASPRO para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de mielosupresión [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3, 5.4)].

2.7 Preparación y administración

DARZALEX FASPRO debe ser administrado por un proveedor de atención médica.

Para evitar errores de medicación, verifique las etiquetas de las ampollas para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea DARZALEX FASPRO para uso subcutáneo. **No administre DARZALEX FASPRO por vía intravenosa.**

DARZALEX FASPRO está listo para usar.

Preparación

- Retire la ampolla de DARZALEX FASPRO del almacenamiento refrigerado [2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F)] y equilibre a temperatura ambiente [de 15 °C a 30 °C (de 59 °F a 86 °F)]. Guarde la ampolla sin perforar a temperatura ambiente y luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Manténgala alejada de la luz solar directa. No la agite.
- Extraiga 15 ml de la ampolla con una jeringa.
- DARZALEX FASPRO es compatible con material de jeringa de polipropileno o polietileno; equipos de infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas de transferencia e inyección de acero inoxidable. Utilice el producto inmediatamente.
- Después de que la solución de DARZALEX FASPRO se haya extraído en la jeringa, reemplace la aguja de transferencia con una tapa de cierre de jeringa. Etiquete la jeringa de forma adecuada para incluir la vía de administración según los estándares institucionales. Etiquete la jeringa con la etiqueta despegable.
- Para evitar que la aguja se obstruya, conecte la aguja de inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea a la jeringa inmediatamente antes de la inyección.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que lo permitan la solución y el envase. No la utilice si presenta partículas opacas, decoloración u otras partículas extrañas.

Almacenamiento

- Si la jeringa que contiene DARZALEX FASPRO no se usa inmediatamente, almacene el medicamento refrigerado por hasta 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente y luz ambiental por hasta 12 horas a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C. (59 °F a 77 °F).
- Desechar si el tiempo de almacenamiento excede estos límites.
- Si se almacena en el refrigerador, deje que la solución llegue a temperatura ambiente antes de la administración.

Administración

- **Inyecte 15 ml de DARZALEX FASPRO en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente a 3 pulgadas [7.5 cm] a la derecha o izquierda del ombligo durante aproximadamente 3 a 5 minutos.** No se dispone de datos sobre la colocación de la inyección en otros lugares del cuerpo.
- Rote los lugares de inyección para inyecciones sucesivas.
- Nunca inyecte DARZALEX FASPRO en áreas donde la piel esté enrojecida, magullada, sensible, dura o en áreas donde haya cicatrices.
- Detenga o reduzca la velocidad de administración si el paciente experimenta dolor. En caso de que el dolor no se alivie pausando o disminuyendo la velocidad de administración, se puede elegir un segundo lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.

- Durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO, no administre otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo sitio que DARZALEX FASPRO.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa por 15 ml (120 mg y 2,000 unidades/ml) solución de incolora a amarilla y de transparente a opalescente en una ampolla monodosis.

4 CONTRAINDICACIONES

DARZALEX FASPRO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a daratumumab, hialuronidasa o cualquiera de los componentes de la formulación [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1) y *Reacciones adversas* (6.2)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad y otras reacciones de administración

Con DARZALEX FASPRO pueden producirse reacciones relacionadas con la administración sistémica, incluidas reacciones graves o potencialmente mortales, y reacciones locales en el lugar de la inyección. Se han notificado reacciones mortales con productos que contienen daratumumab, incluido DARZALEX FASPRO [consulte *Reacciones adversas* (6.2)].

Reacciones sistémicas

En una población de seguridad combinada de 1249 pacientes con mieloma múltiple (N=1056) o amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (N=193) que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado, el 7 % de los pacientes experimentó una reacción relacionada con la administración sistémica (Grado 2: 3.2 %, Grado 3: 0.7 %, Grado 4: 0.1 %). Se produjeron reacciones sistémicas relacionadas con la administración en el 7 % de los pacientes con la primera inyección, 0.2 % con la segunda inyección, y acumulativamente 1 % con inyecciones posteriores. El tiempo medio del inicio de la reacción fue de 2.9 horas (rango: 5 minutos a 3.5 días). De las 165 reacciones relacionadas con la administración sistémica que ocurrieron en 93 pacientes, 144 (87 %) ocurrieron el día de la administración de DARZALEX FASPRO. Se han producido reacciones retardadas relacionadas con la administración sistémica en el 1 % de los pacientes.

Las reacciones graves incluyeron hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia, y reacciones adversas oculares que incluyen efusión coroidea, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Otros signos y síntomas de reacciones relacionadas con la administración sistémica pueden incluir síntomas respiratorios, como broncoespasmo, congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica y sibilancias, así como reacción anafiláctica, pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas, hipotensión y visión borrosa.

Administre premedicación con un antagonista del receptor de histamina-1, acetaminofeno y corticosteroides [consulte *Posología y forma de administración* (2.5)]. Monitoree a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la administración sistémica, especialmente después de la primera y segunda inyección. Por reacciones anafilácticas o reacciones relacionadas con la administración que pongan en peligro la vida (Grado 4), suspenda de forma inmediata y permanente DARZALEX FASPRO. Considere la posibilidad de administrar corticosteroides y otros medicamentos después de la administración de DARZALEX FASPRO según el régimen de posología y la historia clínica para minimizar el riesgo de reacciones sistémicas relacionadas con la administración tardías (definidas como ocurridas el día después de la administración) [consulte *Posología y forma de administración* (2.5)].

Con productos que contienen daratumumab, ocurrieron reacciones adversas oculares, incluida miopía aguda y estrechamiento del ángulo de la cavidad anterior debido a efusiones ciliocoroideas con posibilidad de tener aumento de la presión intraocular o glaucoma. Si se producen síntomas oculares, interrumpa la administración de la infusión de DARZALEX FASPRO y realícese una evaluación oftalmológica de inmediato antes de volver a iniciar el tratamiento con DARZALEX FASPRO.

Reacciones locales

En esta población de seguridad combinada, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 7 % de los pacientes, incluidas reacciones de Grado 2 en el 0.8 %. La reacción más frecuente (>1 %) en el lugar de la inyección fue eritema en ese lugar. Estas reacciones locales ocurrieron una mediana de 5 minutos (rango: de 0 minutos a 6.5 días) después de comenzar la administración de DARZALEX FASPRO. Controle las reacciones locales y considere el manejo sintomático.

5.2 Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

Se produjeron reacciones adversas cardíacas graves o mortales en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona [consulte *Reacciones adversas* (6.1)]. Se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16 % y trastornos cardíacos mortales en el 10 % de los pacientes. Los pacientes con enfermedad de clase IIIA de la NYHA o estadio IIIA de Mayo

pueden tener un riesgo mayor. No se estudiaron pacientes con enfermedad de clase IIIB o IV de la NYHA.

Haga un monitoreo más frecuente en pacientes con compromiso cardíaco de amiloidosis de cadenas ligeras (AL) para detectar reacciones adversas cardíacas y administre cuidados de apoyo según corresponda.

5.3 Neutropenia

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

Controle los recuentos de glóbulos rojos completos de forma periódica durante el tratamiento conforme a la información de prescripción del fabricante para la terapia de antecedentes. Monitoree a los pacientes con neutropenia para ver que no tengan síntomas de infección. Considere suspender el tratamiento con DARZALEX FASPRO hasta la recuperación de neutrófilos. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron DARZALEX FASPRO, se observaron tasas más altas de neutropenia de grado 3–4.

5.4 Trombocitopenia

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

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

5.5 Toxicidad embriofetal

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

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

5.6 Interferencia en pruebas serológicas

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

Informe a los centros de transfusión de sangre acerca de esta interferencia con las pruebas serológicas e informe a los bancos de sangre que un paciente recibió DARZALEX FASPRO. Clasifique y realice pruebas de detección a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX FASPRO [consulte Posología y forma de administración (2.1)].

5.7 Interferencia en la determinación de la respuesta completa

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración [consulte Advertencia y precauciones (5.1)]
- Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Neutropenia [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Trombocitopenia [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Mieloma múltiple recién diagnosticado elegible para autotrasplante de células madre

En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (n=351) desde el inicio de la inducción hasta la consolidación en comparación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (VRd) (n=347) en PERSEUS [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 16 durante la inducción en combinación con VRd o VRd solo. Después de la semana 16, los pacientes se sometieron a una movilización de células madre, quimioterapia de alta dosis con ASCT. Dentro de las 12 semanas de ASCT, y cuando se complete el injerto funcionante, los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO una vez cada 2 semanas desde la semana 1 a 8 durante la consolidación en combinación con VRd o VRd solo.

La duración media del tratamiento para la inducción y consolidación fue de 9.9 meses (0.5 a 18.5 meses) para DARZALEX FASPRO-VRd.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 37 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd. La reacción adversa grave en >5 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd incluyó neumonía (6 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 1.7 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd.

La interrupción permanente de DARZALEX FASPRO-VRd debido a una reacción adversa ocurrió en el 2 % de los pacientes. La reacción adversa que provocó la suspensión permanente de DARZALEX FASPRO-VRd en más de 1 paciente fue la sepsis.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron neuropatía periférica, fatiga, edema, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, diarrea, dolor musculoesquelético, insomnio y sarpullido.

La Tabla 7 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PERSEUS.

Tabla 7: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd hasta el final de la consolidación en PERSEUS

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-VRd (N=351)		VRd (N=347)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^a	52	5	54	4
Parestesia	11	<1 [#]	11	<1 [#]
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración				
Fatiga ^b	35	3 [#]	37	5 [#]
Edema ^b	22	1	21	1 [#]
Pirexia	21	2 [#]	22	3 [#]
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^c	32	1 [#]	26	2 [#]
Neumonía ^d	14	9	10	6 [@]
Trastornos gastrointestinales				
Estreñimiento	31	2 [#]	30	2 [#]
Diarrea	23	3 [#]	25	5 [#]
Náuseas	16	1 [#]	12	1 [#]
Dolor abdominal ^b	11	0	12	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ^b	26	1 [#]	23	1 [#]
Espasmos musculares	12	0	9	<1 [#]
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	26	2 [#]	16	2 [#]

Tabla 7: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd hasta el final de la consolidación en PERSEUS (continuación)

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-VRd (N=351)		VRd (N=347)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Sarpullido ^b	25	3 [#]	31	5
Trastornos hepato biliares				
Hepatotoxicidad ^a	16	6 [#]	16	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^b	12	<1 [#]	8	0

Clave: VRd=bortezomib-lenalomida-dexametasona

^a La neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía periférica motriz, neuropatía periférica sensitivo motora y neumonía periférica sensitiva.

^b Incluye otros términos relacionados.

^c La infección del tracto respiratorio superior incluye faringitis fúngica, influenza h1n1, influenza, enfermedad similar a la influenza, laringitis, nasofaringitis, candidiasis bucal, candidiasis orofaríngea, infección por el virus parainfluenzae, faringitis, moniliasis respiratoria, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, amigdalitis viral e infección viral del tracto respiratorio superior.

^d La neumonía incluye aspergillosis broncopulmonar, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía por pneumocystis jirovecii, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegalovial, neumonía por influenza, neumonía klebsiella, neumonía por legionella y neumonía estreptocócica.

^e La hepatotoxicidad incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, citólisis hepática, insuficiencia hepática, función hepática anormal, hepatotoxicidad, heparbilirubinemia, hipertransaminasemia y trastorno hepático.

[#] Solo ocurrieron reacciones adversas del Grado 3.

[@] Las reacciones mortales incluyeron neumonía n=1 (0.3 %) en el grupo de VRd.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, lenalomida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos gastrointestinales:** vómitos, hemorroides
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artralgia
- **Infecciones:** bronquitis, sepsis, infección del tracto urinario, herpes zóster, COVID-19, infección por citomegalovirus
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** disnea, edema pulmonar
- **Trastornos del metabolismo y de nutrición:** hipocalcemia, disminución del apetito, hiperglucemia, deshidratación
- **Trastornos vasculares:** hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** reacciones a la infusión, reacciones en el lugar de la inyección, escalofríos
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, dolor de cabeza, síncope
- **Trastornos cardíacos:** trombosis, fibrilación auricular, taquicardia
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito

La Tabla 8 resume las anomalías de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PERSEUS.

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥30 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd hasta el final de la consolidación en PERSEUS

Anomalía de laboratorio	DARZALEX FASPRO-VRd ^a		VRd ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hematología				
Disminución de plaquetas	89	34	78	25
Disminución de linfocitos	87	69	69	43
Disminución de leucocitos	78	47	56	22
Disminución de neutrófilos	67	52	47	34

Tabla 8: Anomalías de laboratorio seleccionadas (≥30 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT que recibieron DARZALEX FASPRO-VRd hasta el final de la consolidación en PERSEUS (continuación)

Anomalía de laboratorio	DARZALEX FASPRO-VRd ^a		VRd ^a	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de la hemoglobina	39	7	43	6
Química				
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	52	7	48	5
Disminución del sodio	40	5	25	5
Aumento de la fosfatasa alcalina	39	0	36	1
Disminución del potasio	30	6	24	3

Clave: VRd=bortezomib-lenalomida-dexametasona

^a El denominador se basa en un número de sujetos con un valor de laboratorio inicial y posterior para cada prueba de laboratorio: N=351 para DARZALEX FASPRO-VRd y N=346 para VRd.

Mieloma múltiple recién diagnosticado no elegible para autotrasplante de células madre.

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona en una cohorte de un solo grupo de PLEIADES [consulte Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 a la 54 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N=67) en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona. Entre estos pacientes, el 93 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 19 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 39 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas graves en >5 % de los pacientes incluyeron neumonía y pirexia. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes.

La interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa ocurrió en el 4.5 % de los pacientes. La reacción adversa que provocó la suspensión permanente de DARZALEX FASPRO en más de 1 paciente fue la sepsis neutropénica.

En el 51 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, se produjeron interrupciones de la dosis (definidas como retrasos en la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia, neutropenia, anemia y neumonía.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron infección del tracto respiratorio superior, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda.

La Tabla 9 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PLEIADES.

Tabla 9: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX FASPRO-VMP) en PLEIADES

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (N=67)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	39	0
Bronquitis	16	0
Neumonía ^b	15	7 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Estreñimiento	37	0
Náuseas	36	0
Diarrea	33	3 [#]
Vómitos	21	0
Dolor abdominal ^c	13	0

Tabla 9: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX FASPRO-VMP) en PLEIADES (continuación)

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (N=67)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^d	36	3
Pirexia	34	0
Edema periférico ^e	13	1 [#]
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía sensorial periférica	34	1 [#]
Mareos	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos ^f	24	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	22	3 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	21	3 [#]
Dolor musculoesquelético de pecho	12	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Falta de apetito	15	1 [#]
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel		
Sarpullido	13	0
Prurito	12	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6 [#]
Hipotensión	10	3 [#]

^a La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, rinitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior y faringitis viral.

^b La neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía y neumonía bacteriana.

^c El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

^d La fatiga incluye astenia y fatiga.

^e El edema periférico incluye edema, edema periférico e inflamación periférica.

^f La tos incluye tos y tos productiva.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de Grado 3.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona incluyeron:

- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos
- **Infecciones:** herpes zoster, infección del tracto urinario, influenza, sepsis
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artralgia, espasmos musculares
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** hipocalcemia, hiperglucemia
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** disnea, edema pulmonar
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular

La Tabla 10 resume las anomalías de análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PLEIADES.

Tabla 10: Anomalías de análisis de laboratorio de hematología selectas que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona (DARZALEX FASPRO-VMP) en PLEIADES

Anomalías de laboratorio	DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de los leucocitos	96	52
Disminución de los linfocitos	93	84
Disminución de las plaquetas	93	42
Disminución de los neutrófilos	88	49
Disminución de hemoglobina	48	19

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX FASPRO-VMP (N=67).

Mieloma múltiple con recaída o refractario

En combinación con lenalidomida y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona en una cohorte de un solo grupo en PLEIADES [consulte *Estudios clínicos (14.2)*]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N=65) en combinación con lenalidomida y dexametasona. Entre estos pacientes, el 92 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 20 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 48 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas graves en >5 % de los pacientes incluyeron neumonía, influenza y diarrea. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3.1 % de los pacientes.

La interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa ocurrió en el 11 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de DARZALEX FASPRO en más de 1 paciente fueron neumonía y anemia.

En el 63 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosis en >5 % de los pacientes incluyeron neutropenia, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, influenza, disnea y aumento de la creatinina en sangre.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron fatiga, diarrea, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea.

La Tabla 11 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PLEIADES.

Tabla 11: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Rd) en PLEIADES

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (N=65)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^a	52	5 [#]
Pirexia	23	2 [#]
Edema periférico	18	3 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	45	5 [#]
Estreñimiento	26	2 [#]
Náuseas	12	0
Vómitos	11	0
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^b	43	3 [#]
Neumonía ^c	23	17
Bronquitis ^d	14	2 [#]
Infección de las vías urinarias	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Espasmos musculares	31	2 [#]
Dolor de espalda	14	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Disnea ^e	22	3
Tos ^f	14	0
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía sensorial periférica	17	2 [#]
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	17	5 [#]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Hiperglucemia	12	9 [#]
Hipocalcemia	11	0

^a La fatiga incluye astenia y fatiga.

^b La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior e infección bacteriana del tracto respiratorio superior.

^c La neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar y neumonía.

^d La bronquitis incluye bronquitis y bronquitis viral.

^e La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^f La tos incluye tos y tos productiva.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artralgia, dolor musculoesquelético de pecho
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** sarpullido, prurito
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal
- **Infecciones:** influenza, sepsis, herpes zoster
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** falta de apetito
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** escalofríos, reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección
- **Trastornos vasculares:** hipotensión, hipertensión

La Tabla 12 resume las anomalías de análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en PLEIADES.

Tabla 12: Anormalidades de análisis de laboratorio de hematología selectas que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Rd) en PLEIADES

Anormalidades de laboratorio	DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de los leucocitos	94	34
Disminución de los linfocitos	82	58
Disminución de las plaquetas	86	9
Disminución de los neutrófilos	89	52
Disminución de hemoglobina	45	8

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX FASPRO-Rd (N=65).

En combinación con pomalidomida y dexametasona

En APOLLO, se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con pomalidomida y dexametasona en comparación con pomalidomida y dexametasona (Pd) en pacientes que habían recibido al menos una línea previa de tratamiento con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (IP) [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en combinación con pomalidomida y dexametasona (n=149) o pomalidomida y dexametasona (n=150). Entre los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd, el 71 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 50 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 50 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd. Las reacciones adversas graves más frecuentes en >5 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd fueron neumonía (15 %) e infección del tracto respiratorio inferior (12 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 7 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd.

La interrupción permanente del tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 2 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron fatiga, neumonía, infección del tracto respiratorio superior y diarrea.

La Tabla 13 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en APOLLO.

Tabla 13: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y con al menos una frecuencia del 5 % mayor en el grupo de DARZALEX FASPRO-Pd en APOLLO

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-Pd (N=149)		Pd (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga ^a	46	13	39	5 [#]
Pirexia	19	0	14	0
Edema periférico ^b	15	0	9	0

Tabla 13: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes y con al menos una frecuencia del 5 % mayor en el grupo de DARZALEX FASPRO-Pd en APOLLO (continuación)

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-Pd (N=149)		Pd (N=150)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Infecciones				
Neumonía ^c	38	23 [@]	27	17 [@]
Infección en el tracto respiratorio superior ^d	36	1 [#]	22	2 [#]
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	22	5 [#]	14	1 [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	13	0	8	0

Leyenda: Pd = pomalidomida-dexametasona.

^a La fatiga incluye astenia y fatiga.

^b El edema periférico incluye edema, edema periférico e inflamación periférica.

^c La neumonía incluye neumonía atípica, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, aspiración por neumonía, neumonía bacteriana y neumonía respiratoria sincitial viral.

^d La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e La tos incluye tos y tos productiva.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de Grado 3.

[@] Ocurrieron reacciones adversas de grado 5, n=3 (2.0 %) en el brazo DARZALEX FASPRO-Pd y n=2 (1.3 %) en el brazo Pd.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con pomalidomida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** hipocalcemia, hipocalcemia, disminución del apetito, deshidratación
- **Trastornos del sistema nervioso:** neuropatía sensorial periférica, síncope, dolor de cabeza, parestesia, mareos
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, dolor musculoesquelético de pecho, artralgia
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio
- **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, dolor abdominal, vómitos
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** sarpullido, prurito
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacciones a la infusión, escalofríos, reacción en el lugar de la inyección
- **Infecciones:** infección del tracto urinario, influenza, reactivación de la hepatitis B, herpes zóster, sepsis
- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión

La Tabla 14 resume las anomalías de análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en APOLLO.

Tabla 14: Anormalidades de análisis de laboratorio de hematología selectas que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd o Pd en APOLLO

Anormalidades de laboratorio	DARZALEX FASPRO-Pd ^a		Pd ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de los neutrófilos	97	84	84	63
Disminución de los leucocitos	95	64	82	40
Disminución de los linfocitos	93	59	79	33
Disminución de las plaquetas	75	19	60	19

Tabla 14: Anormalidades de análisis de laboratorio de hematología selectas que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Pd o Pd en APOLLO (continuación)

Anormalidades de laboratorio	DARZALEX FASPRO-Pd ^a		Pd ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de hemoglobina	51	16	57	15

Leyenda: Pd = pomalidomida-dexametasona.

^a El denominador se basa en el número de sujetos con un valor de laboratorio inicial y uno posterior al valor inicial para cada análisis de laboratorio: N=148 para DARZALEX FASPRO-Pd y N=149 para Pd.

En combinación con carfilzomib y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona en una cohorte de un solo grupo en PLEIADES [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (N=66) en combinación con carfilzomib y dexametasona. Entre estos pacientes, el 77 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 27 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 27 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con carfilzomib y dexametasona. Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con carfilzomib y dexametasona.

La interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa ocurrió en el 6 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. En el 46 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron infección del tracto respiratorio superior, fatiga, insomnio, hipertensión, diarrea, tos, disnea, dolor de cabeza, pirexia, náuseas y edema periférico.

La Tabla 15 resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Kd) en PLEIADES.

Tabla 15: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Kd) en PLEIADES

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-Kd (N=66)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto respiratorio superior ^a	52	0
Bronquitis ^b	12	2 [#]
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga ^c	39	2 [#]
Pirexia	21	2 [#]
Edema periférico ^d	20	0
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	6 [#]
Trastornos vasculares		
Hipertensión ^e	32	21 [#]
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	29	0
Náuseas	21	0
Vómitos	15	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos ^f	24	0
Disnea ^g	23	2 [#]

Tabla 15: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Kd) en PLEIADES (continuación)

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-Kd (N=66)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	23	0
Neuropatía sensorial periférica	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	17	2 [#]
Dolor musculoesquelético de pecho	11	0

^a La infección del tracto respiratorio superior incluye nasofaringitis, faringitis, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral e infección viral del tracto respiratorio superior.

^b La bronquitis incluye bronquitis y bronquitis viral.

^c La fatiga incluye astenia y fatiga.

^d El edema periférico incluye edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

^e Hipertensión incluye hipertensión y aumento de la presión arterial.

^f La tos incluye tos y tos productiva.

^g La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de Grado 3.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, estreñimiento, pancreatitis
- **Infecciones e infestaciones:** neumonía, gripe, infección del tracto urinario, herpes zóster, sepsis
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** hiperglucemia, disminución del apetito, hipocalcemia
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** espasmos musculares, artralgia
- **Trastornos del sistema nervioso:** parestesia, mareos, síncope
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacción en el lugar de la inyección, reacción a la infusión, escalofríos
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** sarpullido, prurito
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca
- **Trastornos vasculares:** hipotensión

La Tabla 16 resume las anormalidades de análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona en PLEIADES.

Tabla 16: Anormalidades de análisis de laboratorio selectas (≥30 %) que empeoraron desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Kd en PLEIADES

Anormalidades de laboratorio	DARZALEX FASPRO-Kd ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de las plaquetas	88	18
Disminución de los linfocitos	83	50
Disminución de los leucocitos	68	18
Disminución de los neutrófilos	55	15
Disminución de hemoglobina	47	6
Disminución del calcio corregido	45	2
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	35	5

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX FASPRO-Kd (N=66).

Monoterapia

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO como monoterapia en COLUMBA [consulte Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea o daratumumab 16 mg/kg administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta el progreso de la enfermedad o la toxicidad

inaceptable. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, un 37 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 1 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 26 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 5 % de los pacientes. Las reacciones adversas mortales que ocurrieron en más de 1 paciente fueron deterioro de la salud física general, shock séptico e insuficiencia respiratoria.

La interrupción permanente debido a una reacción adversa ocurrió en el 10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO. Las reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de DARZALEX FASPRO en más de 2 pacientes fueron trombocitopenia e hipercalemia.

En el 26 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron interrupción de la dosis en >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia.

La reacción adversa más común (≥20 %) fue una infección del tracto respiratorio superior.

La Tabla 17 resume las reacciones adversas en COLUMBA.

Tabla 17: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO o daratumumab intravenoso en COLUMBA

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO (N=260)		Daratumumab intravenoso (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^a	24	1 [#]	22	1 [#]
Neumonía ^b	8	5	10	6 [@]
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	15	1 [#]	11	0.4 [#]
Náuseas	8	0.4 [#]	11	0.4 [#]
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga ^c	15	1 [#]	16	2 [#]
Reacciones a la infusión ^d	13	2 [#]	34	5 [#]
Pirexia	13	0	13	1 [#]
Escalofríos	6	0.4 [#]	12	1 [#]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	10	2 [#]	12	3 [#]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	9	1 [#]	14	0
Disnea ^f	6	1 [#]	11	1 [#]

^a La infección del tracto respiratorio superior incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis e infección del tracto respiratorio superior.

^b La neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y neumonía bacteriana.

^c La fatiga incluye astenia y fatiga.

^d Reacciones a la infusión incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la infusión.

^e La tos incluye tos y tos productiva.

^f Las disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de grado 3.

[@] Se produjeron reacciones adversas de grado 5.

Las reacciones adversas de relevancia clínica en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO incluyeron:

- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacción en el lugar de la inyección, edema periférico
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** artralgia, dolor musculoesquelético de pecho, espasmos musculares
- **Trastornos gastrointestinales:** estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio

- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia
- **Infecciones:** bronquitis, influenza, infección del tracto urinario, herpes zóster, sepsis, reactivación del virus de la hepatitis B
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, sarpullido
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** edema pulmonar

La Tabla 18 resume las anomalías de laboratorio en COLUMBA.

Tabla 18: Anormalidades de análisis de laboratorio seleccionadas que empeoran desde los valores iniciales en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO o daratumumab intravenoso en COLUMBA

Anormalidades de laboratorio	DARZALEX FASPRO ^a		Daratumumab intravenoso ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3–4 (%)
Disminución de los leucocitos	65	19	57	14
Disminución de los linfocitos	59	36	56	36
Disminución de los neutrófilos	55	19	43	11
Disminución de plaquetas	43	16	45	14
Disminución de hemoglobina	42	14	39	16

^a El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX FASPRO (N=260) y Daratumumab intravenoso (N=258).

Amiloidosis de cadenas ligeras

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

Se evaluó la seguridad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VCd) en ANDROMEDA [consulte Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-VCd, el 74 % estuvo expuesto durante 6 meses o más y el 32 % estuvo expuesto durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 43 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con VCd. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes en el grupo de DARZALEX FASPRO-VCd fueron neumonía (9 %), insuficiencia cardíaca (8 %) y sepsis (5 %). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 11 % de los pacientes. Las reacciones adversas mortales que ocurrieron en más de un paciente incluyeron paro cardíaco (4 %), muerte súbita (3 %), insuficiencia cardíaca (3 %) y sepsis (1 %).

La interrupción permanente de DARZALEX FASPRO debido a una reacción adversa ocurrió en el 5 % de los pacientes. Las reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de DARZALEX FASPRO en más de un paciente fueron neumonía, sepsis e insuficiencia cardíaca.

En el 36 % de los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO, se produjeron interrupciones de la dosis (definidas como retrasos en la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que requirieron una interrupción de la dosis en ≥3 % de los pacientes incluyeron infección del tracto respiratorio superior (9 %), neumonía (6 %), insuficiencia cardíaca (4 %), fatiga (3 %), herpes zoster (3 %), disnea (3 %) y neutropenia (3 %).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20 %) fueron infección del tracto respiratorio superior, diarrea, edema periférico, estreñimiento, fatiga, neuropatía sensorial periférica, náuseas, insomnio, disnea y tos.

La Tabla 19 que aparece a continuación resume las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en ANDROMEDA.

Tabla 19: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes con amiloidosis AL que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VCd) con diferencia entre grupos de >5 % en comparación con VCd en ANDROMEDA

Reacción adversa	DARZALEX FASPRO-VCd (N=193)		VCd (N=188)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio superior ^a	40	1 [#]	21	1 [#]
Neumonía ^b	15	10	9	5
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	36	6 [#]	30	4
Estreñimiento	34	2 [#]	29	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía sensorial periférica	31	3 [#]	20	2 [#]
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios				
Disnea ^c	26	4	20	4 [#]
Tos ^d	20	1 [#]	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	12	2 [#]	6	0
Artralgia	10	0	5	0
Espasmos musculares	10	1 [#]	5	0
Trastornos cardíacos				
Arritmia ^e	11	4	5	2
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración				
Reacciones en el lugar de la inyección ^f	11	0	0	0

[#] Solo se produjeron reacciones adversas de Grado 3.

^a La infección del tracto respiratorio superior incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^b La neumonía incluye infección del tracto respiratorio inferior, neumonía, aspiración por neumonía y neumonía neumocócica.

^c Las disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^d La tos incluye tos y tos productiva.

^e La arritmia incluye aleteo auricular, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, bradicardia, arritmia, bradiarritmia, aleteo cardíaco, extrasístoles, extrasístoles supraventriculares, arritmia ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia auricular, taquicardia ventricular.

^f Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen los términos que los investigadores determinaron como relacionados con la inyección de daratumumab.

Las reacciones adversas de relevancia clínica que no se incluyen en la Tabla 19 y ocurrieron en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona incluyeron:

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** sarpullido, prurito
- **Trastornos del sistema nervioso:** parestesia
- **Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:** reacciones a la infusión, escalofríos
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca^a, paro cardíaco
- **Trastornos del metabolismo y de la alimentación:** hiperglucemia, hipohidratación
- **Infecciones:** bronquitis, herpes zóster, sepsis, infección del tracto urinario, influenza
- **Trastornos vasculares:** hipertensión
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor musculoesquelético de pecho
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis

• **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:** edema pulmonar

^a La insuficiencia cardíaca incluye disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiovascular, disfunción diastólica, edema pulmonar y disfunción ventricular izquierda en el 11 % de los pacientes.

La Tabla 20 resume las anomalías de análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en ANDROMEDA.

Tabla 20: Anomalías de análisis de laboratorio de hematología selectas que empeoran desde el valor inicial en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VCd) en ANDROMEDA

Anomalías de laboratorio	DARZALEX FASPRO-VCd		VCd	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Disminución de linfocitos	81	54	71	46
Disminución de hemoglobina	66	6	70	6
Disminución de leucocitos	60	7	46	4
Disminución de plaquetas	46	3	40	4
Disminución de neutrófilos	30	6	18	4

El denominador se basa en el número de pacientes con un valor de laboratorio inicial y uno posterior al valor inicial para cada análisis de laboratorio, N=188 para DARZALEX FASPRO-VCd y N=186 para VCd.

Reacciones cardíacas adversas en la amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

Entre los pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con VCd, el 72 % de los pacientes tenían compromiso cardíaco basal con Estadio I (3 %), Estadio II (46 %) y Estadio III (51 %) de Mayo Cardiac. Se produjeron trastornos cardíacos graves en el 16 % de los pacientes (8 % de los pacientes con Estadio I y II de Mayo Cardiac y 28 % de los pacientes con Estadio III). Los trastornos cardíacos graves en >2 % de los pacientes incluyeron insuficiencia cardíaca (8 %), paro cardíaco (4 %) y arritmia (4 %). Se produjeron trastornos cardíacos mortales en el 10 % de los pacientes (5 % de los pacientes con Estadio I y II de Mayo Cardiac y 19 % de los pacientes con Estadio III) que recibieron DARZALEX FASPRO en combinación con VCd. Los trastornos cardíacos que ocurrieron en más de un paciente en el grupo de DARZALEX FASPRO-VCd incluyeron paro cardíaco (4 %), muerte súbita (3 %) e insuficiencia cardíaca (3 %).

6.2 Experiencia en poscomercialización

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

Sistema inmune: reacción anafiláctica; reacciones a la administración sistémica (incluida la muerte)

Sistema gastrointestinal: pancreatitis

Infecciones: citomegalovirus, listeriosis

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de daratumumab en los análisis de laboratorio

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

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

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

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

El daratumumab se puede detectar en las electroforesis de proteínas séricas (SPE) y en las evaluaciones de inmunofijación (IFE) que se utilizan para controlar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M).

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

Se desconoce el riesgo por antecedentes estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo por antecedentes de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo en embarazos identificados clínicamente es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas neonatales/del feto

Los anticuerpos monoclonales de la inmunoglobulina G1 (IgG1) se transfieren a través de la placenta. En función de este mecanismo de acción, DARZALEX FASPRO puede provocar el agotamiento de las células inmunitarias CD38 positivas fetales y una disminución de la densidad ósea. Posponga la administración de vacunas atenuadas a los recién nacidos y a los niños expuestos a daratumumab *en el útero* hasta que se realice una evaluación hematológica.

Datos

Datos en animales

DARZALEX FASPRO para inyección subcutánea contiene daratumumab y hialuronidasa. Los ratones que fueron genéticamente modificados para eliminar todas las formas de CD38 (ratones knockout con CD38) presentaron una disminución de la densidad ósea al nacer que se recuperó a los 5 meses de edad aproximadamente. Los datos de los estudios que utilizan modelos animales con inactivación de CD38 también sugieren la participación de CD38 en la regulación de las respuestas inmunitarias humorales (ratones), la tolerancia inmunológica fetal-materna (ratones) y el desarrollo embrionario temprano (ranas).

No se detectó exposición sistémica de hialuronidasa en monos que recibieron 22,000 U/kg por vía subcutánea (12 veces más alta que la dosis humana) y no hubo efectos sobre el desarrollo embrionario en ratones hembras preñadas que recibieron 330,000 U/kg hialuronidasa por vía subcutánea diariamente durante la organogénesis, que es 45 veces mayor que la dosis humana.

No hubo efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal hasta la madurez sexual en la descendencia de ratones tratados diariamente desde la implantación hasta la lactancia con 990,000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es 134 veces mayor que la dosis humana.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de daratumumab y hialuronidasa en la leche materna, sobre los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. Se sabe que la leche materna contiene inmunoglobulina G. Los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no se introducen en la circulación del recién nacido y del niño en cantidades importantes. Debido al potencial de que ocurran reacciones adversas graves en el niño amamantado cuando DARZALEX FASPRO se administra con lenalidomida, talidomida o pomalidomida, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Consulte la información de prescripción de lenalidomida, talidomida o pomalidomida para obtener más datos.

Datos

Datos en animales

No se detectó exposición sistémica de hialuronidasa en monos que recibieron 22,000 U/kg por vía subcutánea (12 veces más alta que la dosis humana) y no hubo efectos sobre el desarrollo postnatal hasta la madurez sexual en crías de ratones tratados diariamente durante la lactancia con 990,000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es 134 veces mayor que las dosis humanas.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

DARZALEX FASPRO puede producir daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba de embarazo

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

Anticoncepción

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

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De los 291 pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como monoterapia para el mieloma múltiple recidivante y refractario, el 37 % tenía de 65 a <75 años y el 19 % tenía 75 años o más. No se han observado diferencias generales en la eficacia de DARZALEX FASPRO entre pacientes ≥65 años y pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia (≥5 % de diferencia) en pacientes ≥65 años incluyeron infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, mareos, tos, disnea, diarrea, náuseas, fatiga y edema periférico. Las reacciones adversas graves que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia de ≥2 %) en pacientes ≥65 años incluyeron neumonía.

De los 214 pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como terapia combinada con pomalidomida y dexametasona o DARZALEX FASPRO como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en dosis bajas para mieloma múltiple recidivante y refractario, el 43 % tenía entre 65 y <75 años de edad y el 18 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre pacientes de ≥65 años (n=131) y los de <65 años (n=85). Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia (≥5 % de diferencia) en pacientes de ≥65 años de edad incluyeron fatiga, piroxia, edema periférico, infección del tracto urinario, diarrea, estreñimiento, vómitos, disnea, tos e hiperglucemia. Las reacciones adversas graves que ocurrieron con mayor frecuencia (≥2 % de diferencia) en pacientes ≥65 años incluyeron neutropenia, trombocitopenia, diarrea, anemia, COVID-19, colitis isquémica, trombosis venosa profunda, deterioro general de la salud física, embolia pulmonar e infección del tracto urinario.

De los 355 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado y elegibles para ASCT que recibieron DARZALEX FASPRO como terapia combinada con bortezomib, lenalidomida y dexametasona durante la inducción y consolidación en el ensayo clínico, el 74 % tenían <65 años de edad, y el 26 % tenían entre 65 y 70 años de edad. El ensayo clínico no inscribió a pacientes mayores de 70 años de edad [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. No se observaron diferencias generales en la efectividad de DARZALEX FASPRO en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona entre pacientes de <65 años de edad en comparación con pacientes de 65 a 70 años de edad. Las reacciones adversas que ocurrieron a una mayor frecuencia (diferencia de ≥5 %) en pacientes de 65 a 70 años de edad incluyeron estreñimiento, hemorroides, náuseas, eritema en el lugar de la inyección, bronquitis, nasofaringitis, dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, disgeusia, neuropatía periférica motora e insomnio. Las reacciones adversas graves que ocurrieron a una mayor frecuencia (diferencia de ≥62 %) en pacientes de 65 a 70 años de edad incluyeron aplasia febril de la médula ósea, fibrilación auricular, piroxia e hipotensión ortostática.

De los 193 pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada para la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), el 35 % tenía de 65 a <75 años y el 10 % tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de DARZALEX FASPRO como parte de una terapia combinada para pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años en adelante para determinar si la efectividad difería respecto de los pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes ≥65 años fueron edema periférico, astenia, neumonía e hipotensión.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de daratumumab en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes [consulte Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

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

La hialuronidasa (humana recombinante) es una endoglucosidasa que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coadministrados cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína monocatenaria glicosilada producida por células de ovario de hámster chino que contiene un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20). La hialuronidasa (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

La inyección de DARZALEX FASPRO® (daratumumab y hialuronidasa-fihj) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente que se suministra en una ampolla de dosis única para administración subcutánea.

Cada ampolla de dosis única de 15 ml de DARZALEX FASPRO contiene 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa, L-histidina (4.9 mg), monohidrato de clorhidrato de L-histidina (18.4 mg), L-metionina (13.5 mg), polisorbato 20 (6 mg), sorbitol (735.1 mg) y agua para preparaciones inyectables, USP.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

CD38 es una glucoproteína transmembrana (48 kDa) expresada en la superficie de las células hematopoyéticas, incluidas las células plasmáticas clonales en el mieloma múltiple y la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), así como en otros tipos de células. El CD38 superficial tiene múltiples funciones, incluida la adhesión mediada por receptores, la señalización y la modulación de la actividad de ciclase e hidrolasa. El daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano (mAb) IgG1κ que se une al CD38 e inhibe el crecimiento de células tumorales que manifiestan el CD38 al inducir la apoptosis directamente a través del entrecruzamiento mediado por Fc, así como mediante la lisis de células tumorales inmunomediada a través de la citotoxicidad complementaria (CDC), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Con el daratumumab, se produce una disminución en el subconjunto de células supresoras derivadas de la línea mieloides (CD38 + MDSC), las células T reguladoras (CD38 + T_{regs}) y las células B (CD38 + B_{regs}).

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Es despolimerizado por la enzima hialuronidasa de origen natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una vida media de aproximadamente 0.5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo al despolimerizar el hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa de DARZALEX FASPRO actúa localmente. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en 24 a 48 horas.

12.2 Farmacodinámica

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

Electrofisiología cardíaca

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

Relación exposición-respuesta

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

12.3 Farmacocinética

Después de la dosis recomendada de DARZALEX FASPRO de 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana durante 8 semanas, la concentración máxima de daratumumab (C_{máx}) aumentó 4.8 veces y el área bajo la curva (AUC_{0-7 días}) aumentó 5.4 veces desde la 1ª dosis a la 8ª dosis como monoterapia. Las concentraciones más bajas (mínimas) máximas de DARZALEX FASPRO se suelen observar al final de los regímenes de dosificación semanales tanto en la monoterapia como en las terapias combinadas. La media ± desviación estándar (DE) de las concentraciones séricas más bajas (C_{mín}) máximas después de la 8ª dosis fue

593 ± 306 µg/ml cuando se administró DARZALEX FASPRO como monoterapia y 537 ± 277 µg/ml, 526 ± 226 µg/ml y 756 ± 276 µg/ml cuando se administró DARZALEX FASPRO en combinación con Pd, Rd, Kd y VRd, respectivamente.

La Tabla 21 presenta los valores observados para medias (±DE) de las concentraciones más bajas (C_{mín}) máximas después de la 8ª dosis, la mediana simulada (percentiles 5º a 95º) de C_{mín} máxima después de la 8ª dosis, la mediana simulada (percentiles 5º a 95º) de C_{máx} después de la 8ª dosis, y mediana simulada (percentiles 5º a 95º) del área bajo la curva (AUC_{0-7 días}) después de la 8ª dosis después de DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades administrado por vía subcutánea o daratumumab 16 mg/kg administrado por vía intravenosa en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras (AL). Las exposiciones a daratumumab fueron similares entre los pacientes tratados con DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades como monoterapia o terapias combinadas.

Tabla 21: Exposición a daratumumab para pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

Parámetro	Daratumumab 16 mg/kg por vía intravenosa Monoterapia en pacientes con mieloma múltiple	DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades Monoterapia en pacientes con mieloma múltiple	DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades en combinación con VRd en pacientes con mieloma múltiple elegibles para trasplante	DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)
C _{mín} máxima media observada ± DE después de la 8ª dosis (µg/ml)	522±226 ^a	593±306 ^a	526±209	597±232
C _{mín} máxima media simulada (5º a 95º percentil) después de la 8ª dosis (µg/ml)	472 (144–809)	563 (177–1,063)	651 (413–915)	662 (315–1,037)
C _{máx} media (5º a 95º percentil) después de la 8ª dosis (µg/ml)	688 (369–1,061)	592 (234–1,114)	678 (431–958)	729 (390–1,105)
AUC _{0-7 días} media simulada (5º a 95º percentil) después de la 8ª dosis (µg/ml•día)	4,019 (1,740–6,370)	4,017 (1,515–7,564)	4,637 (2,941–6,522)	4,855 (2,562–7,522)

^a La relación media geométrica entre 1,800 mg SC y 16 mg/kg fue del 108 % (IC del 90 %: 96, 122) en pacientes con mieloma múltiple.

Absorción

A la dosis recomendada de DARZALEX FASPRO de 1,800 mg/30,000 unidades, la biodisponibilidad absoluta es del 69 %, con concentraciones máximas que ocurren alrededor de los 3 días (T_{máx}) en pacientes con mieloma múltiple. Las concentraciones máximas se produjeron alrededor de los 4 días en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Distribución

El volumen de distribución medio estimado (coeficiente de variación, CV) para el compartimento central es de 5.2 l (37 %) y para el compartimento periférico fue de 3.8 l en pacientes con mieloma múltiple. El volumen de distribución medio estimado fue de 10.8 l (28 %) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Eliminación

Daratumumab se depura mediante depuraciones mediadas por objetivo saturables lineales y no lineales paralelas. La eliminación lineal media estimada (CV %) de daratumumab es 119 ml/día (59 %) en pacientes con mieloma múltiple y es 210 ml/día (42 %) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL). La vida media de eliminación media estimada (CV %) asociada a la eliminación lineal es de 20 días (22 %) en los pacientes con mieloma múltiple y es 28 días (74 %) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Poblaciones específicas

Las siguientes características de la población no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de daratumumab en pacientes a los que se les administra DARZALEX FASPRO como monoterapia o como terapia combinada: sexo, edad (33 a 92 años), insuficiencia renal

[depuración de creatinina (CLcr) 15 a 89 ml/min según lo determinado por la fórmula Cockcroft-Gault], e insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1.5 veces el ULN y AST>ULN). Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática moderada y grave sobre la farmacocinética de daratumumab.

Grupos raciales o étnicos

De los 190 pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX FASPRO y tuvieron una C_{min} máxima después de la 8ª dosis, los afroamericanos (4 %) tuvieron una C_{min} máxima media de daratumumab después de la 8ª dosis que fue un 24 % más alta en comparación con la de los blancos (83 %), y los asiáticos (10 %) tuvieron una C_{min} máxima después de la 8ª dosis que fue un 16 % más alta en comparación con la de los blancos. La diferencia de exposición entre la de los asiáticos y la de los blancos podría explicarse en parte por las diferencias en el tamaño corporal. Se desconoce el efecto de la raza afroamericana sobre la exposición y la seguridad y eficacia relacionadas con daratumumab.

Peso corporal

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades como monoterapia, la C_{min} media máxima después de la 8ª dosis fue un 12 % menor en el grupo de mayor peso corporal (PC) (>85 kg), mientras que la C_{min} media máxima después de la 8ª dosis fue un 81 % mayor en el grupo de menor peso corporal (≤50 kg) en comparación con los grupos de peso corporal correspondientes en el grupo de daratumumab intravenoso.

En pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades en combinación y tuvieron una C_{min} máxima después de la 8ª dosis, la C_{min} media máxima después de la 8ª dosis fue un 22 % menor en el grupo de mayor peso corporal (PC) (>85 kg), mientras que el C_{min} medio máximo fue un 37 % mayor en el grupo de menor peso corporal (≤50 kg) en comparación con los pacientes con peso corporal de 51 a 85 kg.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada del anticuerpo anti medicamento (ADA, incluido el anticuerpo neutralizante) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden hacer comparaciones significativas de la incidencia de ADA en otros estudios que se describen a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos aquellos de daratumumab o de otros productos de daratumumab.

Con la media del tratamiento de DARZALEX FASPRO que oscila entre 6.5 y 35.9 meses en 7 ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadena ligera (AL) tratados con DARZALEX como monoterapia o como una terapia combinada, la incidencia de desarrollo del anticuerpo anti medicamento fue del 0.6 % (7/1,200) y 6 pacientes que dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja ocurrencia de anticuerpos anti daratumumab, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o efectividad de los productos de daratumumab.

Con la media del tratamiento de DARZALEX FASPRO que oscila entre 6.5 y 35.9 meses en 7 ensayos clínicos de pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadena ligera (AL) tratados con DARZALEX como monoterapia o como terapias combinadas, la incidencia del desarrollo del anticuerpo anti rHuPH20 fue del 8.9 % (106/1,193) y 1 paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes. No se identificó ningún efecto de importancia clínica de los anticuerpos anti rHuPH20 sobre la farmacocinética, farmacodinámica, seguridad o efectividad de los productos de daratumumab.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

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

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad o fertilidad para la hialuronidasa humana recombinante. No hubo efectos sobre la función y los tejidos reproductivos y no hubo exposición sistémica de hialuronidasa en monos que recibieron 22,000 U/kg/semana por vía subcutánea (12 veces más alta que la dosis humana) durante 39 semanas. Como la hialuronidasa es una forma recombinante de la hialuronidasa humana endógena, no se prevén carcinogenicidad, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Mieloma múltiple recién diagnosticado

En combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona en pacientes elegibles para autotrasplante de células madre

Se evaluó la efectividad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-VRd) durante la inducción y la consolidación en PERSEUS (NCT03710603), un ensayo abierto, aleatorizado, controlado de forma activa en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado elegibles para ASCT. La inscripción estuvo limitada a pacientes de 70 años de edad y menores.

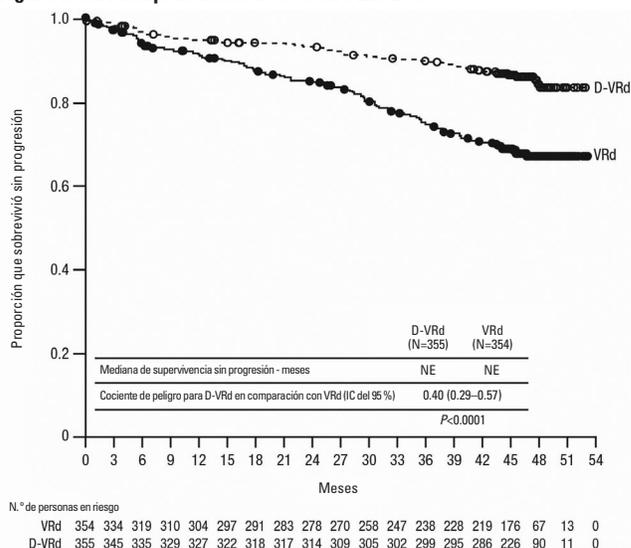
Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 16 durante la inducción. A partir de la semana 16, los pacientes se sometieron a movilización de las células madre, quimioterapia a dosis elevadas y ASCT. Dentro de las 12 semanas del ASCT, y cuando el injerto funcionante estuvo completo, los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO una vez cada 2 semanas desde la semana 1 a la 8 durante la consolidación. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a una dosis de 1.3 mg/m² de la superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de cada ciclo de 28 días para las semanas 1 a la 16 durante la inducción y las semanas 1 a la 8 durante la consolidación. Lenalidomida se administró por vía oral a una dosis de 25 mg diarios (días 1 al 21) durante las semanas 1 a la 16 durante la inducción y las semanas 1 a la 8 durante la consolidación. La dexametasona (por vía oral o intravenosa) se administró a una dosis de 40 mg los días 1 al 4 y los días 9 al 12 durante las semanas 1 a la 16 durante la inducción y las semanas 1 a la 8 durante la consolidación. Los días de la inyección de DARZALEX FASPRO, la dosis de dexametasona se administró por vía oral o subcutánea como un medicamento previo a la inyección. Después de la consolidación, los pacientes recibieron un régimen de tratamiento en investigación para el mantenimiento que incluía DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomida o lenalidomida sola. El ensayo no se diseñó para aislar el efecto de DARZALEX FASPRO en la fase de mantenimiento del tratamiento. No se ha establecido la eficacia de DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomida para el mantenimiento.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) mediante un comité de revisión independiente (IRC) en función de los criterios de respuesta IMWG.

Un total de 709 pacientes fueron asignados aleatoriamente: 355 al grupo de DARZALEX FASPRO-VRd y 354 al grupo de VRd. La edad promedio fue de 60 años (rango: 31 a 70); el 59 % fueron hombres, el 92 % fueron blancos, el 1 % fueron negros o afroamericanos y el 1 % fueron asiáticos. El 51 % tenía ISS estadio I, el 34 % tenía ISS Estadio II, el 15 % tenía ISS Estadio III. Hubo citogenética de alto riesgo (presencia de del (17p), t(4; 14), t(14, 16)) presente en el 22 % de los pacientes.

PERSEUS demostró una mejora en PFS en el grupo de DARZALEX FASPRO-VRd en comparación con el grupo de VRd; la PFS promedio no se alcanzó en ningún grupo. El tratamiento con DARZALEX-FASPRO-VRd causó una reducción en el riesgo de progreso de la enfermedad o muerte en un 60 % en comparación con VRd solo (HR [IC: 95 %]: 0.40 [0.29–0.57]; valor p <0.0001).

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de PFS en PERSEUS



Los resultados de eficacia adicionales de PERSEUS se presentan en la Tabla 22.

Tabla 22: Resultados de eficacia hasta el final de la consolidación de PERSEUS

	DARZALEX FASPRO-VRd (n=35)	VRd (n=354)
Respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)^a	338 (95.2 %)	326 (92.1 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	67 (18.9 %)	46 (13.0 %)
Respuesta completa (CR)	91 (25.6 %)	77 (21.8 %)
Respuesta parcial muy buena (PR)	165 (46.5 %)	168 (47.5 %)

Tabla 22: Resultados de eficacia hasta el final de la consolidación de PERSEUS (continuación)

	DARZALEX FASPRO-VRd (n=35)	VRd (n=354)
Respuesta parcial (PR)	15 (4.2 %)	35 (9.9 %)
CR o mejor (sCR+CR)^a, n (%)	158 (44.5 %)	123 (34.7 %)
IC del 95 % (%) ^b	(39.3 %, 49.9 %)	(29.8 %, 40.0 %)
Tasa de negatividad de MRD^{a,c,d}, n (%)	204 (57.5 %)	115 (32.5 %)
IC del 95 % (%) ^b	(52.1 %, 62.7 %)	(27.6 %, 37.6 %)
Tasa de negatividad de MRD en pacientes con CR o mejor^{c,e}		
Número de pacientes con CR o mejor	n=158	n=123
Tasa de negatividad de MRD	121 (76.6 %)	72 (58.5 %)
IC del 95 % (%) ^b	(69.2 %, 82.9 %)	(49.3 %, 67.3 %)

VRd = bortezomib-lenalidomida-dexametasona; MRD=enfermedad residual mínima; IC= intervalo de confianza

^a En función de la población con intención de tratar

^b Intervalo de confianza exacto del 95 %

^c En función del umbral de 10-5 usando un ensayo de secuenciación de la siguiente generación (clonoSEQ)

^d Pacientes que alcanzaron tanto la negatividad de MRD (umbral de 10-5 y respuesta de CR o mejor

^e En función de pacientes con respuesta CR o mejor hacia el final de la consolidación

En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el autotrasplante de células madre

Se evaluó la efectividad de DARZALEX FASPRO con bortezomib, melfalán y prednisona en una cohorte de un solo grupo de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto de múltiples cohortes. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran mieloma múltiple recién diagnosticado y no fueran elegibles para trasplante. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 a la 54 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable; bortezomib 1.3 mg/m² por vía subcutánea dos veces por semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 por el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguida de una vez a la semana en las Semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (Ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo); y melfalán 9 mg/m² y prednisona 60 mg/m² por vía oral en los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR).

Un total de 67 pacientes recibieron DARZALEX FASPRO con VMP. La media de edad fue de 75 años (rango: 66 a 86 años); el 46 % eran hombres; 69 % eran blancos, 8 % asiáticos y 2 % negros o afroamericanos; y el 33 % tenía ISS en Estadio I, el 45 % tenía ISS en Estadio II y el 22 % tenía enfermedad de ISS en Estadio III.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 23. La duración media del seguimiento para pacientes fue de 6.9 meses.

Tabla 23: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-VMP

	DARZALEX FASPRO-VMP (N=67)
Tasa de respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	59 (88 %)
IC del 95 % (%)	(78 %, 95 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	5 (8 %)
Respuesta completa (CR)	7 (10 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	31 (46 %)
Respuesta parcial (PR)	16 (24 %)

IC = intervalo de confianza.

^a Basado en pacientes tratados.

14.2 Mieloma múltiple con recaída o refractario

En combinación con lenalidomida y dexametasona

Se evaluó la efectividad de DARZALEX FASPRO con lenalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Rd) en una cohorte de un solo grupo de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto de múltiples cohortes. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con lenalidomida 25 mg una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días; y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes de >75 años de edad o IMC <18.5). La principal medida de resultado de eficacia fue la ORR.

Un total de 65 pacientes recibieron DARZALEX FASPRO con Rd. La mediana de edad fue de 69 años (rango: 33 a 82 años de edad); el 69 % eran hombres; 69 % eran blancos y 3 % negros o afroamericanos; y el 42 % tenía ISS en Estadio I, el 30 % tenía ISS en Estadio II y el 28 % tenía enfermedad de ISS en Estadio III. Los pacientes habían recibido un promedio de 1 tratamiento anterior. Un total del 52 % de los pacientes tuvo ASCT anterior, el 95 % de los pacientes recibió un IP anterior, el 59 % recibió un agente inmunomodulador anterior, incluido el 22 % que recibió lenalidomida anterior, y el 54 % de los pacientes recibió tanto un IP como un agente inmunomodulador anterior.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 24. La duración media del seguimiento para pacientes fue de 7.1 meses.

Tabla 24: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Rd

	DARZALEX FASPRO-Rd (N=65)
Tasa de respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	59 (91 %)
IC del 95 % (%)	(81 %, 97 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	4 (6 %)
Respuesta completa (CR)	8 (12 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	30 (46 %)
Respuesta parcial (PR)	17 (26 %)

IC = intervalo de confianza.

^a Basado en pacientes tratados.

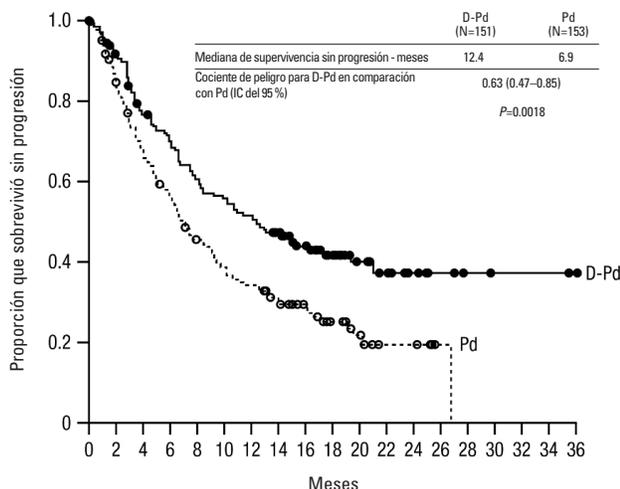
En combinación con pomalidomida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX FASPRO con pomalidomida y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona (Pd) solas se evaluó en APOLLO (NCT03180736), un ensayo abierto, aleatorizado y controlado de forma activa. Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con pomalidomida 4 mg una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días; y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes de >75 años de edad). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP).

Se aleatorizó un total de 304 pacientes: 151 al grupo DARZALEX FASPRO-Pd y 153 al grupo Pd. La mediana de edad fue de 67 años (rango: 35 a 90); el 53 % era de sexo masculino y el 89 % blanco, <1 % negro o afroamericano, y <1 % asiático; el 45 % tenía enfermedad en Estadio I según ISS, 33 % en Estadio II según ISS y 22 % en Estadio III según ISS. Los pacientes habían recibido una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango 1 a 5), con un 11 % de los pacientes que había recibido 1 línea de tratamiento previa y un 75 % de los pacientes que había recibido 2 o 3 líneas de tratamiento previas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento previo con un IP y lenalidomida, y el 56 % de los pacientes recibió un ASCT previo. La mayoría de los pacientes era refractaria a lenalidomida (80 %), a un IP (48 %), o a tanto un agente inmunomodulador como a un IP (42 %).

APOLLO demostró una mejora en la SLP en el grupo de tratamiento con DARZALEX FASPRO-Pd en comparación con el grupo de tratamiento con Pd; la mediana de SLP fue de 12.4 meses en el grupo de tratamiento con DARZALEX FASPRO-Pd y de 6.9 meses en el grupo de tratamiento con Pd (Cociente de peligro [IC de 95 %]: 0.63 [0.47, 0.85]; valor p = 0.0018), lo que representa una reducción del 37 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte para pacientes tratados con DARZALEX FASPRO-Pd en comparación con Pd.

Figura 2: Curva Kaplan-Meier de SLP en APOLLO



N.º de personas en riesgo

	Pd	153	121	93	79	61	52	46	36	27	17	12	5	5	1	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

Se presentan resultados de eficacia adicionales de APOLLO en la Tabla 25.

Tabla 25: Resultados de eficacia de APOLLO^a

	DARZALEX FASPRO-Pd (n=151)	Pd (n=153)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR) n (%)^a	104 (68.9 %)	71 (46.4 %)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta completa estricta (sCR)	14 (9.3 %)	2 (1.3 %)
Respuesta completa (CR)	23 (15.2 %)	4 (2.6 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	40 (26.5 %)	24 (15.7 %)
Respuesta parcial (PR)	27 (17.9 %)	41 (26.8 %)
Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima (MRD),^{c,e} n (%)	13 (8.6 %)	3 (2.0 %)
IC del 95 % (%)	(4.7 %, 14.3 %)	(0.4 %, 5.6 %)
Valor p ^d	0.0102	
Tasa de negatividad de MRD en pacientes con respuesta completa (CR) o mejor^e		
Número de pacientes con CR o mejor	N=37	N=6
Tasa de negatividad de enfermedad residual mínima (MRD) n (%)	13 (35.1 %)	3 (50.0 %)
IC del 95 % (%)	(20.2 %, 52.5 %)	(11.8 %, 88.2 %)

Pd = pomalidomida-dexametasona; MRD = enfermedad residual mínima; IC = intervalo de confianza.

^a En función de la población con intención de tratamiento.

^b Valor p de la prueba de chi cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel ajustado para factores de estratificación.

^c En función de la población con intención de tratamiento.

^d Valor p de la prueba exacta de Fisher.

^e En función de un umbral de 10⁻⁵ usando un ensayo de secuenciación de próxima generación (clonoSEQ).

En los pacientes que respondieron al tratamiento, la mediana de tiempo de respuesta fue de 1 mes (rango: 0.9 a 9.1 meses) en el grupo de DARZALEX FASPRO-Pd y 1.9 meses (rango: 0.9 a 17.3 meses) en el grupo de Pd. La mediana de duración de respuesta no se ha alcanzado en el grupo de DARZALEX FASPRO-Pd (rango: 1 a 34.9+ meses) y fue de 15.9 meses (rango: 1+ a 24.8 meses) en el grupo de Pd.

Con una mediana de seguimiento de 16.9 meses, se observaron 99 muertes; 48 en el grupo de DARZALEX FASPRO-Pd y 51 en el grupo de Pd. La mediana de supervivencia general (OS) no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

En combinación con carfilzomib y dexametasona

Se evaluó la efectividad de DARZALEX FASPRO con carfilzomib y dexametasona (DARZALEX FASPRO-Kd) en una cohorte de un solo grupo de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto de múltiples cohortes. Esta cohorte incluyó a pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, excluyendo a los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo

(LVEF) inferior a 40 %, infarto de miocardio dentro de los 6 meses, arritmia cardíaca no controlada o hipertensión no controlada (presión arterial sistólica >159 mmHg o diastólica >99 mmHg a pesar del tratamiento óptimo). Los pacientes recibieron DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades administrados por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable con carfilzomib administrado por infusión intravenosa en una dosis de 20 mg/m² el día 1 del ciclo 1 y, si se toleraba una dosis de 20 mg/m², se administró carfilzomib a una dosis de 70 mg/m² como una perfusión intravenosa de 30 minutos, el día 8 y el día 15 del ciclo 1, y luego los días 1, 8 y 15 de cada ciclo y dexametasona 40 mg por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana para pacientes ≥75 años o IMC <18.5). La principal medida de resultado de eficacia fue la ORR.

Un total de 66 pacientes recibieron DARZALEX FASPRO con Kd. La mediana de edad fue de 61 años (rango: 42 a 84 años de edad); el 52 % eran hombres; 73 % eran blancos y 3 % negros o afroamericanos; y el 68 % tenía ISS en Estadio I, el 18 % tenía ISS en Estadio II y el 14 % tenía enfermedad de ISS en Estadio III. Un total del 79 % de los pacientes tenían un ASCT previo; 91 % de los pacientes recibieron un IP previo. Todos los pacientes recibieron 1 línea previa de terapia con exposición a lenalidomida y el 62 % de los pacientes fueron refractarios a lenalidomida.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 26. Con una mediana de seguimiento de 9.2 meses, no se alcanzó la mediana de duración de la respuesta y se estimó en un 85.2 % (IC del 95 %: 72.5, 92.3) mantuvieron la respuesta durante al menos 6 meses y 82.5 % (IC del 95 %: 68.9, 90.6) mantuvieron la respuesta durante al menos 9 meses.

Tabla 26: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron DARZALEX FASPRO-Kd

	DARZALEX FASPRO-Kd (N=66)
Tasa de respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	56 (84.8 %)
IC del 95 % (%)	(73.9 %, 92.5 %)
Respuesta completa estricta (sCR)	11 (16.7 %)
Respuesta completa (CR)	14 (21.2 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	26 (39.4 %)
Respuesta parcial (PR)	5 (7.6 %)

IC = intervalo de confianza.

^a Basado en pacientes tratados.

Monoterapia

La eficacia de DARZALEX FASPRO como monoterapia se evaluó en COLUMBA (NCT03277105), un estudio abierto, aleatorizado y de no inferioridad. Los pacientes elegibles debían tener mieloma múltiple recurrente o refractario y haber recibido al menos 3 tratamientos anteriores con un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, o tener doble resistencia a un inhibidor del proteasoma y a un agente inmunomodulador. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea o daratumumab 16 mg/kg administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la toxicidad inaceptable o el progreso de la enfermedad. Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la ORR por los criterios de respuesta IMWG y la C_{min} máxima en Ciclo 3 Día 1 previo a la dosis [consulte Farmacología clínica (12.3)]. La aleatorización se estratificó por peso corporal, tipo de mieloma y cantidad de tratamientos anteriores.

Se aleatorizó un total de 522 pacientes: 263 al grupo de DARZALEX FASPRO y 259 al grupo de daratumumab intravenoso. La media de edad fue de 67 años (rango: 33 a 92 años de edad); el 55 % eran hombres; y el 78 % eran blancos, el 14 % asiáticos y el 3 % negros o afroamericanos. La mediana de peso fue de 73 kg (rango: 29 a 138). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 tratamientos anteriores. Un total del 51 % de los pacientes tenían un ASCT previo; el 100 % de los pacientes recibió tanto un IP como un agente inmunomodulador. El 49 % de pacientes fue refractario tanto a un IP como a un agente inmunomodulador. El 82 % de los pacientes fue refractario a su terapia sistémica previa.

Los resultados muestran que DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades administrado por vía subcutánea no es inferior a daratumumab 16 mg/kg administrado por vía intravenosa en términos de ORR y concentración más baja máxima [consulte Farmacología clínica (12.3)]. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5.6 meses en el grupo de DARZALEX FASPRO y de 6.1 meses en el grupo de daratumumab intravenoso. Los resultados de ORR se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27: Resultados de eficacia de COLUMBA

	DARZALEX FASPRO (N=263)	Daratumumab intravenoso (N=259)
Respuesta general (sCR + CR + VGPR + PR), n (%) ^a	108 (41 %)	96 (37 %)
IC del 95 % (%)	(35 %, 47 %)	(31 %, 43 %)
Ratio de tasas de respuesta (IC del 95 %)		1.11 (0.89, 1.37)
CR o mejor, n (%)	5 (1.9 %)	7 (2.7 %)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	45 (17 %)	37 (14 %)
Respuesta parcial (PR)	58 (22 %)	52 (20 %)

^a En función de la población con intención de tratamiento.

14.3 Amiloidosis de cadenas ligeras

En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX FASPRO con VCd se evaluó en ANDROMEDA (NCT03201965), un ensayo abierto, aleatorizado y con fármaco comparativo. Se requería que los pacientes elegibles tuvieran amiloidosis de cadenas ligeras (AL) recién diagnosticada con al menos un órgano afectado, enfermedad hematológica medible, estadio cardíaco I-IIIa (según el European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage) y clase I-IIIa de la NYHA. Se excluyeron los pacientes con clases IIIB y IV de la NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bortezomib 1.3 mg/m² administrado por vía subcutánea, ciclofosfamida 300 mg/m² (dosis máxima 500 mg) administrada por vía oral o intravenosa, y dexametasona 40 mg (o una dosis reducida de 20 mg para pacientes >70 años o índice de masa corporal <18.5 o que tienen hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a la terapia con esteroides) administrada por vía oral o intravenosa los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días con o sin DARZALEX FASPRO 1,800 mg/30,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana desde la semana 1 a la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 a la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta el progreso de la enfermedad o un máximo de dos años. Cuando se administraron DARZALEX FASPRO y dexametasona el mismo día, se administraron 20 mg de dexametasona antes que DARZALEX FASPRO y la dosis restante de dexametasona administrada después de DARZALEX FASPRO, si corresponde. La principal medida de resultado de eficacia fue la tasa de respuesta hematológica completa confirmada (HemCR) basada en los criterios de consenso según lo determinado por el Comité de Revisión Independiente (inmunofijación negativa en suero y orina, disminución del nivel de cadenas ligeras libres involucradas a menos del límite superior de normal y proporción normal de cadenas ligeras libres). La aleatorización se estratificó por estadio cardíaco (European Modification of Mayo 2004 Cardiac Stage), países que normalmente ofrecen trasplante autólogo de células madre (ASCT) para pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL), y función renal.

Se aleatorizó un total de 388 pacientes: 195 a DARZALEX FASPRO-VCd y 193 a VCd. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años (rango: 34 a 87 años); el 58 % eran hombres; 76 % blancos, 17 % asiáticos y 3 % negros o afroamericanos; el 23 % tenía amiloidosis de cadenas ligeras (AL) en estadio cardíaco I, el 40 % tenía estadio II y el 37 % tenía estadio IIIa. La mediana del número de órganos afectados fue 2 (rango: 1-6) y el 66 % de los pacientes presentaba 2 o más órganos afectados. La afectación de órganos vitales fue: cardíaco 71 %, renal 59 % y hepático 8 %. La mayoría (79 %) de los pacientes tenía enfermedad de cadenas ligeras libres lambda.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 28.

Tabla 28: Resultados de eficacia de ANDROMEDA^a

	DARZALEX FASPRO-VCd (N=195)	VCd (n=193)
Respuesta hematológica completa (HemCR), n (%)	82 (42 %)	26 (13 %)
Valor p ^b	<0.0001	
Respuesta parcial muy buena (VGPR), n (%)	71 (36 %)	69 (36 %)
Respuesta parcial (PR), n (%)	26 (13 %)	53 (27 %)
VGPR hematológico o mejor (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78 %)	95 (49 %)
Supervivencia libre de progresión del deterioro de órganos mayores ^c , Cociente de riesgos con IC del 95 %	0.58 (0.37, 0.92)	

VCd = bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona.

^a En función de la población con intención de tratamiento.

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

^c Deterioro de órganos mayores: SLP definida como progresión hematológica, deterioro de órganos mayores (cardíaco o renal) o muerte.

La mediana de tiempo hasta HemCR fue de 59 días (rango: 8 a 299 días) en el grupo DARZALEX FASPRO-VCd y 59 días (rango: 16 a 340 días) en el grupo de VCd. La mediana de tiempo hasta VGPR o mejor fue de 17 días (rango: 5 a 336 días) en el grupo DARZALEX FASPRO-VCd y 25 días (rango: 8 a 171 días) en el grupo de VCd. No se alcanzó la mediana de duración de HemCR en ninguno de los brazos.

La mediana de seguimiento del estudio es de 11.4 meses. Los datos de supervivencia global (OS) no estaban desarrollados. Se observó un total de 56 muertes [N=27 (13.8 %) en el grupo DARZALEX FASPRO-VCd frente a N=29 (15 %) en el grupo VCd].

15 REFERENCIAS

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de DARZALEX FASPRO® (daratumumab y hialuronidasa-fihj) es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo suministrado como ampollas de dosis única empacetas de manera individual que proporcionan 1,800 mg de daratumumab y 30,000 unidades de hialuronidasa por 15 ml (NDC 57894-503-01).

Guarde las ampollas de DARZALEX FASPRO en un refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlas de la luz.

No congelar ni agitar.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Hipersensibilidad y otras reacciones de administración

Indique a los pacientes que soliciten atención médica inmediata en caso de cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones relacionadas con la administración sistémica: prurito, goteo o congestión nasal; escalofríos, náuseas, irritación de la garganta, dolores de cabeza, falta de aire o dificultad para respirar y visión borrosa [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

Indique a los pacientes que se comuniquen de inmediato con su proveedor de atención médica en caso de presentar signos y síntomas de reacciones cardíacas adversas [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Neutropenia

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

Trombocitopenia

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

Toxicidad embriofetal

Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible peligro para el feto. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado [consulte Advertencias y precauciones (5.5) y Uso en Poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

Indique a las mujeres con capacidad de reproducción que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO y durante 3 meses como mínimo después de la dosis final [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

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

Interferencia con análisis de laboratorio

Indique a los pacientes que informen al proveedor de atención médica, incluido el personal en los centros de transfusión de sangre, acerca del uso de DARZALEX FASPRO, en caso de una trasfusión planificada [consulte Advertencias y precauciones (5.6)].

Indique a los pacientes que DARZALEX FASPRO puede afectar los resultados de algunas pruebas que se utilizan para determinar la respuesta completa en algunos pacientes y que es posible que sean necesarias otras pruebas para evaluar la respuesta [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].

DARZALEX FASPRO® (daratumumab y hialuronidasa-fihj), inyección

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Indique a los pacientes que informen a los proveedores de atención médica si alguna vez han tenido o podrían tener una infección por hepatitis B y que DARZALEX FASPRO podría hacer que el virus de la hepatitis B se active nuevamente [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Fabricado por:

Janssen Biotech, Inc.
Horsham, PA 19044, USA
Número de licencia 1864

Para obtener más información sobre patentes, visite www.janssenpatents.com

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
DARZALEX (Dar'-zah-lex) FASPRO® (Fas-pro)
(daratumumab e hialuronidasa-fihj),
inyección para uso subcutáneo

DARZALEX FASPRO puede usarse con otros medicamentos llamados lenalidomida, talidomida o pomalidomida. También debe leer **la Guía del medicamento que viene con lenalidomida, talidomida o pomalidomida si usa DARZALEX FASPRO con estos medicamentos.**

¿Qué es DARZALEX FASPRO?

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

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

DARZALEX FASPRO es un medicamento recetado que también se utiliza en combinación con los medicamentos bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en pacientes adultos con un diagnóstico reciente de amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

Se desconoce si DARZALEX FASPRO es seguro y efectivo en niños.

No reciba DARZALEX FASPRO si tiene antecedentes de una reacción alérgica grave a daratumumab, hialuronidasa o cualquiera de los componentes de DARZALEX FASPRO. Consulte al final de este prospecto la lista completa de componentes de DARZALEX FASPRO.

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

- tiene antecedentes de problemas respiratorios.
- ha tenido culebrilla (herpes zóster).
- ha tenido alguna vez o podría tener una infección por hepatitis B, ya que DARZALEX FASPRO podría hacer que el virus de la hepatitis B se active de nuevo. Su proveedor de atención médica lo examinará para detectar signos de esta infección antes, durante y por algún tiempo después del tratamiento con DARZALEX FASPRO. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si el cansancio empeora o la piel o la parte blanca de los ojos se ponen amarillentos.
- está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX FASPRO puede dañar a su bebé nonato. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que puede estarlo durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO.
 - Las mujeres con capacidad de reproducción deben utilizar un método anticonceptivo eficaz (control de la natalidad) durante el tratamiento y por al menos 3 meses después de la dosis final de DARZALEX FASPRO. Hable con su proveedor de atención médica acerca de los métodos anticonceptivos que puede usar durante ese tiempo.

Antes de recibir DARZALEX FASPRO, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas sus enfermedades, incluso si usted: (continuación)

- Antes de comenzar el tratamiento con DARZALEX FASPRO en combinación con lenalidomida, talidomida o pomalidomida, las mujeres y los hombres deben estar de acuerdo con las instrucciones del programa REMS de lenalidomida, talidomida o pomalidomida.
 - Los REMS de lenalidomida, talidomida y pomalidomida contienen más información sobre métodos efectivos de control de la natalidad, pruebas de embarazo y donación de sangre para mujeres que pueden quedar embarazadas.
 - Para los hombres que tienen parejas femeninas que pueden quedar embarazadas, hay información en los REMS de lenalidomida, talidomida y pomalidomida sobre la donación de esperma y sobre cómo la lenalidomida, la talidomida y la pomalidomida pueden pasar al semen humano.
- está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si DARZALEX FASPRO se traspa a través de la leche materna. No debe amamantar durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO.

Antes de recibir DARZALEX FASPRO para la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), informe a su proveedor de atención médica si tiene antecedentes de problemas cardíacos. DARZALEX FASPRO no debe usarse fuera de los ensayos clínicos en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) con enfermedad cardíaca muy avanzada.

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

¿Cómo recibirá DARZALEX FASPRO?

- DARZALEX FASPRO puede administrarse solo o junto con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.
- Su proveedor de atención médica le administrará DARZALEX FASPRO en forma de inyección debajo de la piel, en el área del estómago (abdomen).
- DARZALEX FASPRO se inyecta durante 3 a 5 minutos.
- Su proveedor de atención médica decidirá el tiempo que debe transcurrir entre una dosis y otra así como también cuántos tratamientos recibirá.
- Su proveedor de atención médica le dará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX FASPRO y después de cada dosis de DARZALEX FASPRO para ayudar a reducir el riesgo de reacciones alérgicas graves y otras reacciones debido a la liberación de ciertas sustancias por su cuerpo (sistémicas).

Si falta a alguna cita, comuníquese con su proveedor de atención médica lo antes posible para reprogramarla.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX FASPRO?

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

- **reacciones alérgicas graves y otras reacciones graves relacionadas con la inyección.** Con DARZALEX FASPRO pueden producirse reacciones alérgicas graves y reacciones debido a la liberación de determinadas sustancias por su organismo (sistémicas) que pueden provocar la muerte. Su proveedor de atención médica puede suspender temporalmente o detener por completo el tratamiento con DARZALEX FASPRO si usted presenta una reacción alérgica grave. Informe a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas durante o después de una inyección de DARZALEX FASPRO:

◦ falta de aire o dificultad para respirar	◦ opresión o irritación en la garganta	◦ náuseas
◦ mareos o aturdimiento (hipotensión)	◦ congestión o goteo nasal	◦ vómitos
◦ tos	◦ dolor de cabeza	◦ escalofríos
◦ sibilancia	◦ picazón	◦ fiebre
◦ frecuencia cardíaca más acelerada de lo habitual	◦ presión arterial alta	◦ dolor de pecho
◦ bajo nivel de oxígeno en la sangre (hipoxia)	◦ dolor de ojos	◦ visión borrosa
- **reacciones en el lugar de la inyección.** Con DARZALEX FASPRO pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de la inyección o cerca del este (locales), incluidas reacciones en el lugar de la inyección. Los síntomas en el lugar de la inyección pueden incluir picazón, hinchazón, hematomas, dolor, sarpullido, sangrado o enrojecimiento de la piel. Estas reacciones a veces ocurren más de 24 horas después de una inyección de DARZALEX FASPRO.
- **problemas cardíacos en personas con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).** Se han producido problemas cardíacos, en algunos casos mortales. Su proveedor de atención médica lo controlará minuciosamente durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas: dolor de pecho, sensación de desmayo, piernas hinchadas, dificultad para respirar o ritmo cardíaco anormal.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX FASPRO? (continuación)

- **disminuciones en el recuento de células sanguíneas.** DARZALEX FASPRO puede disminuir el recuento de glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones y las células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan en la coagulación de la sangre. Las disminuciones en el recuento de células sanguíneas son frecuentes si se toma DARZALEX, pero también pueden ser graves. Su proveedor de atención médica controlará sus recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento con DARZALEX FASPRO. Informe a su proveedor de atención médica si presenta fiebre o tiene signos de hematomas o hemorragia.
- **cambios en los análisis de sangre.** DARZALEX FASPRO puede afectar los resultados de los análisis de sangre para su tipo sanguíneo. Estos cambios pueden tener una duración de hasta 6 meses luego de la dosis final de DARZALEX FASPRO. Su proveedor de atención médica le realizará pruebas de sangre para determinar su tipo sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX FASPRO. **Comuníquelo a todos sus proveedores de atención médica que está siendo tratado con DARZALEX FASPRO antes de recibir transfusiones de sangre.**

Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX cuando se usa solo incluyen los siguientes: síntomas similares a los de un resfriado (infección de las vías respiratorias superiores) y disminución del recuento de glóbulos rojos.

Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX FASPRO cuando se usa en una terapia combinada incluyen los siguientes:

- | | | |
|----------------------------|--|---|
| • cansancio | • tos | • daño en los nervios que causa hormigueo, adormecimiento o dolor |
| • náuseas | • espasmos musculares | • estreñimiento |
| • diarrea | • dolor de espalda | • infección pulmonar (neumonía) |
| • dificultad para respirar | • vómitos | • hinchazón de las manos, los tobillos o los pies |
| • problemas para dormir | • presión arterial alta | • disminuciones en el recuento de células sanguíneas |
| • dolor de cabeza | • dolor muscular, óseo y articular | |
| • sarpullido | • síntomas de resfriado (infección en el tracto respiratorio superior) | |
| • fiebre | | |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX FASPRO.

Llame a su médico para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

Información general acerca del uso seguro y efectivo de DARZALEX FASPRO.

En ocasiones, los medicamentos se recetan para otros propósitos que no figuran en la lista del folleto de Información para el paciente. Puede solicitar información destinada a profesionales de la salud acerca de DARZALEX FASPRO a su proveedor de atención médica o a su farmacéutico.

¿Cuáles son los componentes de DARZALEX FASPRO?

Componente activo: daratumumab e hialuronidasa-fihj.

Componentes inactivos: L-histidina, monohidrato de clorhidrato de L-histidina, L-metionina, polisorbato 20, sorbitol y agua para inyección.

Fabricado por: Janssen Biotech, Inc., Horsham, PA 19044, USA

Número de licencia de EE. UU. 1864

Para obtener más información sobre patentes, visite www.janssenpatents.com

© 2021 Janssen Pharmaceutical Companies

Para obtener más información, llame al 1-800-526-7736 o visite el sitio web www.DARZALEXFASPRO.com.

La Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 07/2024

cp-145252v10