

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DARZALEX 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

Excipientes con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es entre incolora y amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DARZALEX está indicado:

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

Posología

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

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

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

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

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

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

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

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

La dosis recomendada de DARZALEX es de 16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; ciclos de tratamiento de 6 semanas)

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

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

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

Bortezomib se administra dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, y después **una vez** a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis y la pauta posológica de VMP cuando se administra con DARZALEX, ver sección 5.1.

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

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

Tabla 3: Pauta posológica de DARZALEX en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; ciclos de tratamiento de 4 semanas)

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

- ^a La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 9.
- ^b La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la semana 1 tras la reanudación del tratamiento después del TAPH.

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

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

La dosis recomendada de DARZALEX es de 16 mg/kg de peso administrada en perfusión intravenosa conforme a la pauta posológica indicada a continuación en la Tabla 4.

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

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

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

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

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

Velocidades de perfusión

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

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg el Día 1 y el Día 2, respectivamente; ver Tabla 5 a continuación.

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

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

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

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

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

Tratamiento de las reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se debe reanudar la perfusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la RRP. Si el paciente no presenta más síntomas de RRP, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de perfusión con los incrementos e intervalos clínicamente adecuados hasta una velocidad máxima de 200 ml/h (Tabla 5).
- Grado 3 (grave): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, se puede considerar la posibilidad de reanudar la perfusión con una velocidad no superior a la mitad de la velocidad con la que se produjo la reacción. Si el paciente no presenta más síntomas, se puede reanudar el aumento escalonado de la velocidad de perfusión con los incrementos e intervalos oportunos (Tabla 5). Se debe repetir el procedimiento anteriormente descrito en caso de que reaparezcan síntomas de Grado 3. Suspender de forma permanente DARZALEX en caso de aparición de una tercera reacción relacionada con la perfusión de Grado 3 o superior.
- Grado 4 (potencialmente mortal): Suspender de forma permanente el tratamiento con DARZALEX.

Dosis olvidada

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

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar las dosis para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de toxicidad hematológica (ver sección 4.4). Para información sobre los medicamentos administrados en combinación con DARZALEX, ver la correspondiente Ficha Técnica.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la perfusión

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

- Corticosteroide (de acción prolongada o intermedia)
 - Monoterapia:
Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg, por vía oral o intravenosa).
 - Tratamiento en combinación:
Dexametasona 20 mg (o equivalente), administrada antes de cada perfusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona sea el corticosteroide administrado como tratamiento específico de base, la dosis de dexametasona servirá en su lugar como medicamento previo a la perfusión los días de perfusión de DARZALEX (ver sección 5.1).
La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera perfusión de DARZALEX, y se puede considerar su administración por vía oral para las perfusiones subsiguientes. No se deben tomar corticosteroides adicionales como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) los días de la perfusión de DARZALEX cuando los pacientes ya hayan recibido dexametasona como medicamento previo a la perfusión.
- Antipirético (paracetamol 650 mg a 1.000 mg por vía oral).
- Antihistamínico (difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente por vía oral o intravenosa).

Medicamento posterior a la perfusión

Se deben administrar medicamentos posteriores a la perfusión para reducir el riesgo de RRP diferidas, tal como se indica a continuación:

Monoterapia:

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

Tratamiento en combinación:

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

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

Profilaxis frente a la reactivación del virus herpes zóster

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. De acuerdo con análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

DARZALEX se administra por vía intravenosa. Se administra en forma de perfusión intravenosa tras su dilución con una solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

DARZALEX puede causar RRP's graves, incluidas reacciones anafilácticas (ver sección 4.8).

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

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

La mayoría de las RRP's se produjeron con la primera perfusión y fueron de Grado 1-2 (ver sección 4.8). El cuatro por ciento de todos los pacientes presentaron una RRP en más de una perfusión. Se produjeron reacciones graves, tales como broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los síntomas consistieron principalmente en congestión nasal, tos, irritación de garganta, escalofríos, vómitos y náuseas. Síntomas menos frecuentes fueron sibilancias, rinitis alérgica, fiebre, molestias torácicas, prurito e hipotensión (ver sección 4.8).

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

Para reducir el riesgo de RRP's diferidas, se deben administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las perfusiones de DARZALEX. Además, se debe considerar usar medicamentos posteriores a la perfusión (p. ej., corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción corta y prolongada) en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para tratar las complicaciones respiratorias que se puedan producir (ver sección 4.2).

Neutropenia/trombocitopenia

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

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

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (prueba de Coombs indirecta)

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

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

En el caso de que esté prevista una transfusión, se debe informar a los centros de transfusión de sangre de esta interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (ver sección 4.5). Si se requiere una

transfusión de urgencia, se pueden administrar eritrocitos compatibles ABO/RhD sin realización de pruebas cruzadas, conforme a las prácticas locales del Servicio de Transfusiones.

Interferencia con la determinación de respuesta completa

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG kappa que se puede detectar, tanto en los ensayos de electroforesis (EF) como en los de inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para la monitorización clínica de la proteína monoclonal endógena (ver sección 4.5). Esta interferencia puede tener impacto en la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con mieloma de proteína IgG kappa.

Reactivación del virus de la Hepatitis B (VHB)

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

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

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

Excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a la proteína CD38 presente en los eritrocitos e interfiere en las pruebas de compatibilidad, incluido el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada (ver sección 4.4). Entre los métodos que permiten reducir estas interferencias y revertir la unión de daratumumab, se encuentra el tratamiento de los eritrocitos reactivos con ditiotreitól (DTT) u otros métodos validados localmente. Dado que los antígenos del sistema de grupo sanguíneo Kell también son sensibles al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando eritrocitos tratados con DTT. De forma alternativa, se puede considerar también fenotipar o genotipar (ver sección 4.4).

Interferencia con los ensayos de electroforesis e inmunofijación de proteínas en suero

Daratumumab se puede detectar en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero usados para monitorizar las inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede inducir a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF de

proteínas en suero en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con respuesta parcial persistente muy buena, cuando se sospeche interferencia con daratumumab, se considerará el uso de un ensayo IF específico de daratumumab validado para diferenciar daratumumab de cualquier resto de proteína M endógena en el suero del paciente, con el fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Embarazo

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

Lactancia

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

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

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

Fertilidad

No se dispone de datos para determinar los posibles efectos de daratumumab sobre la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado $\geq 20\%$ fueron RRP, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, disnea, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, astenia, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves fueron sepsis, neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas ocurridas en pacientes tratados con DARZALEX. Los datos reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2.066 pacientes con mieloma múltiple, entre ellos 1.910 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con tratamientos estándar y 156 pacientes que recibieron DARZALEX en monoterapia. Se incluyen también las reacciones adversas poscomercialización.

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

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

Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARZALEX 16 mg/kg

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^a	Muy frecuentes	16	10
	Bronquitis ^a		17	2
	Infección del tracto respiratorio superior ^a		41	3
	Infección del tracto urinario	Frecuentes	8	1
	Gripe		5	1*
	Sepsis ^a		4	4
	Infección por citomegalovirus ^a		1	<1*
	Reactivación del Virus de la Hepatitis B ^b	Poco frecuentes	-	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	44	39
	Trombocitopenia ^a		31	19
	Anemia ^a		27	12
	Linfopenia ^a		14	11
	Leucopenia ^a		12	6
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica ^b	Rara	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	12	1
	Hiper glucemia	Frecuentes	7	3
	Hipocalcemia		6	1
	Deshidratación		3	1*
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	32	3
	Parestesia		11	<1
	Cefalea		12	<1*
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	4	1
Trastornos vasculares	Hipertensión ^a	Muy frecuentes	10	5
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^a	Muy frecuentes	25	<1*
	Disnea ^a		21	3
	Edema pulmonar ^a	Frecuentes	1	<1
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	32	4
	Estreñimiento		33	1
	Náuseas	Frecuentes	26	2*
	Vómitos		16	1*
	Pancreatitis ^a		1	1
Trastornos	Dolor de espalda	Muy	18	2

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	frecuentes	14	<1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	26	4
	Edema periférico ^a		26	1
	Fiebre		23	2
	Astenia		21	2
	Escalofríos	Frecuentes	9	<1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión ^c	Muy frecuentes	40	4

* No de Grado 4

^a Indica la agrupación de términos

^b Reacción adversa poscomercialización

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N=2.066), la incidencia de RRPs de cualquier grado fue del 37% con la primera perfusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, del 2% con la perfusión de la semana 2 y del 6% de forma acumulada con las perfusiones subsiguientes. Menos del 1% de los pacientes presentó una RRP de Grado 3/4 con la perfusión de la semana 2 y con las perfusiones subsiguientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,5 horas (intervalo: de 0 a 72,8 horas). La incidencia de modificaciones de la perfusión debidas a reacciones fue del 36%. La mediana de la duración de las perfusiones de 16 mg/kg para la primera semana, la segunda semana y subsiguientes perfusiones fue de aproximadamente 7, 4 y 3 horas, respectivamente.

Las RRPs graves incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras RRPs adversas incluyeron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas (ver sección 4.4).

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

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

Infecciones

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

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

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

La neumonía fue la infección grave (Grado 3 ó 4) notificada con mayor frecuencia en los estudios. En estudios con control activo, las interrupciones del tratamiento debidas a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones mortales fueron principalmente debidas a neumonía y septicemia. En pacientes tratados con DARZALEX como tratamiento en combinación, se notificaron las siguientes infecciones mortales (Grado 5):

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

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

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

Hemólisis

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

Otras poblaciones especiales

En el estudio fase III MMY3007, que comparó el tratamiento con D-VMP con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el análisis de seguridad del subgrupo de pacientes con puntuación funcional ECOG de 2 (D-VMP: n=89, VMP: n=84), fue consistente con el de la población general (ver sección 5.1).

Pacientes de edad avanzada

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenían entre 65 y 75 años de edad, y el 15% tenían 75 o más años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia basadas en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue superior en los pacientes más mayores que en los más jóvenes. Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento (n=1213), las reacciones adversas graves más frecuentes que tuvieron lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=710), la reacción adversa grave más frecuente que tuvo lugar con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) fue la neumonía.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

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

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Inmunogenicidad

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

Eficacia clínica y seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

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

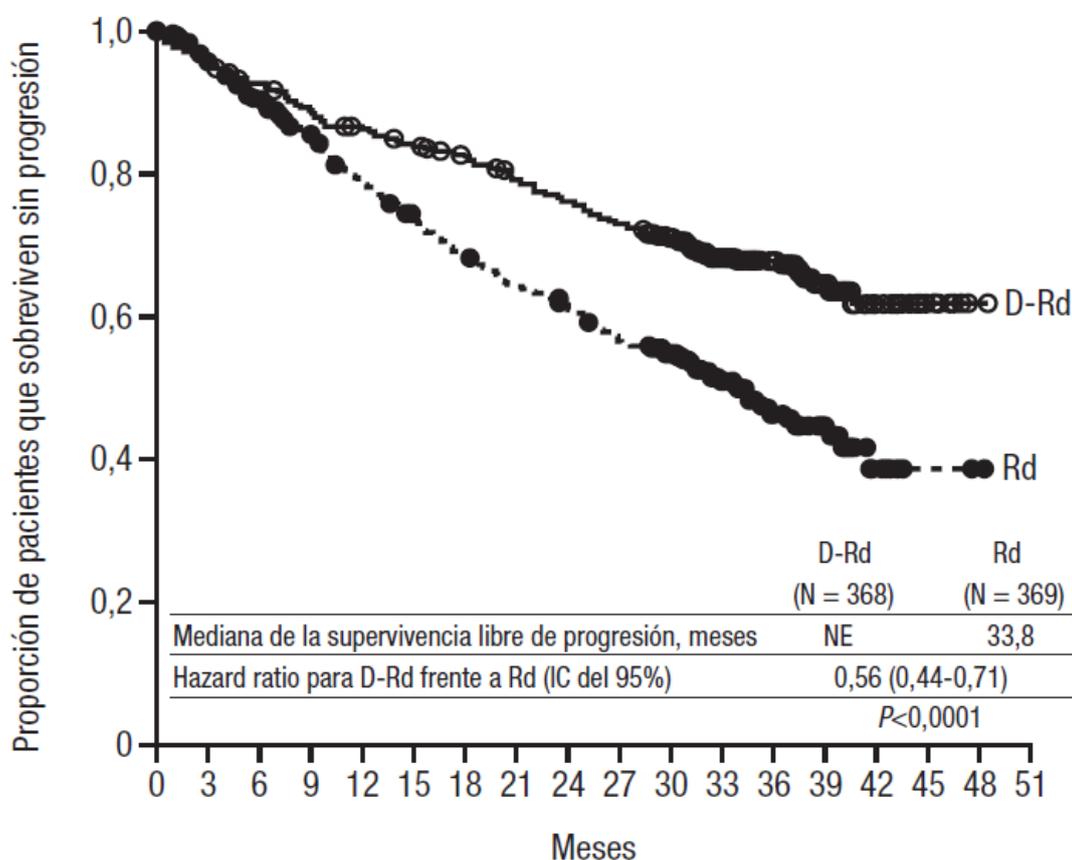
En el estudio MMY3008, un ensayo de fase III, abierto, aleatorizado y con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) con el tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple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

la dosis de lenalidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante. El tratamiento se mantuvo en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

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

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



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

A continuación en la tabla 7 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3008.

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

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

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

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

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵

^d Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio para las tablas no estratificadas. Una odds ratio >1 indica una ventaja para DRd.

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

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

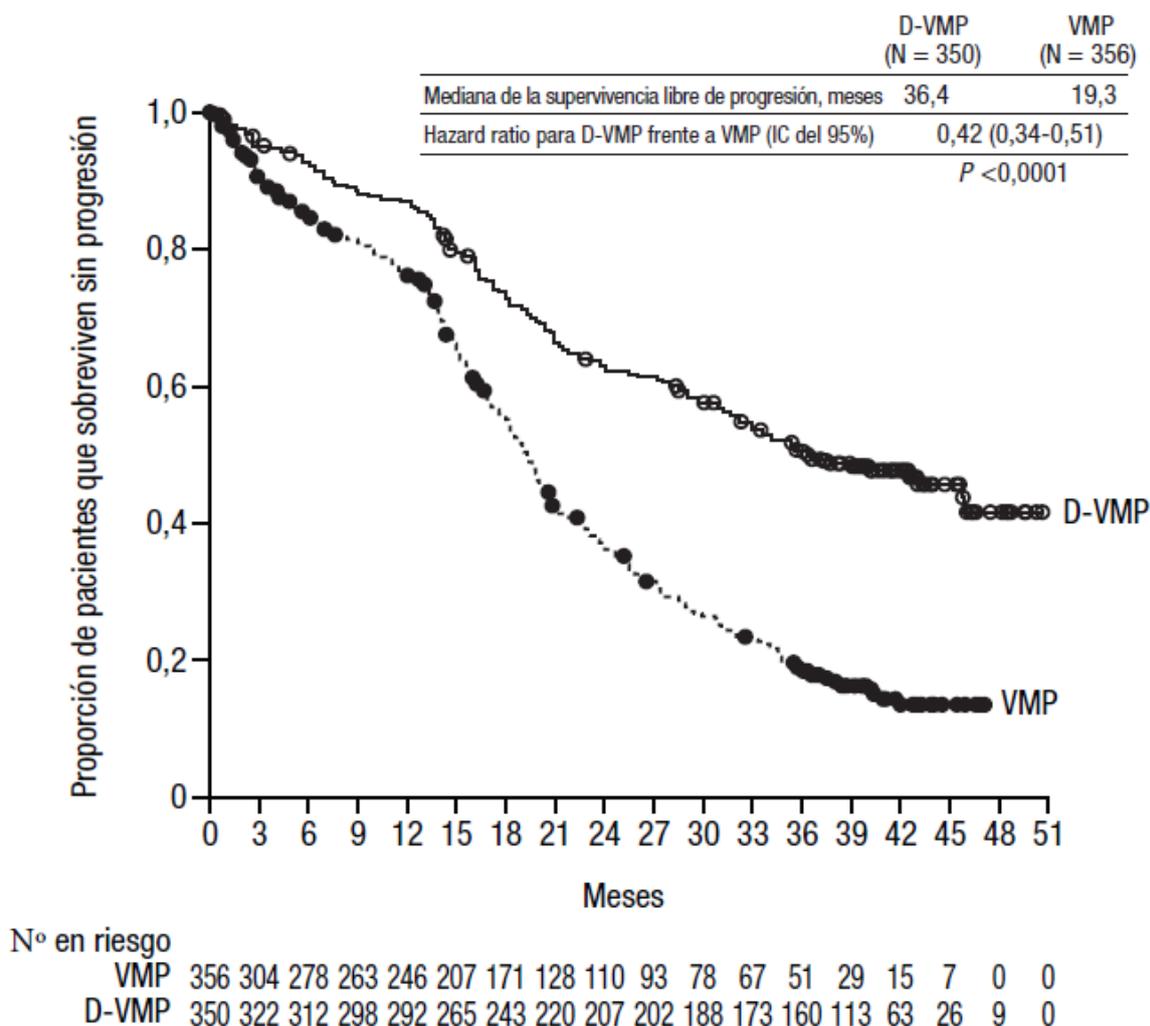
Tratamiento en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (VMP) en pacientes no candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

En el estudio MMY3007, ensayo de fase III, abierto, aleatorizado, con control activo, se comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) con el tratamiento con VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 del primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis), seguido de administraciones una vez a la semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante otros ocho ciclos más, de 6 semanas (ciclos 2-9; 4 dosis por ciclo). Melfalán a dosis de 9 mg/m² y prednisona a dosis de 60 mg/m² se administraron por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (ciclos 1-9). El tratamiento con DARZALEX se mantuvo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

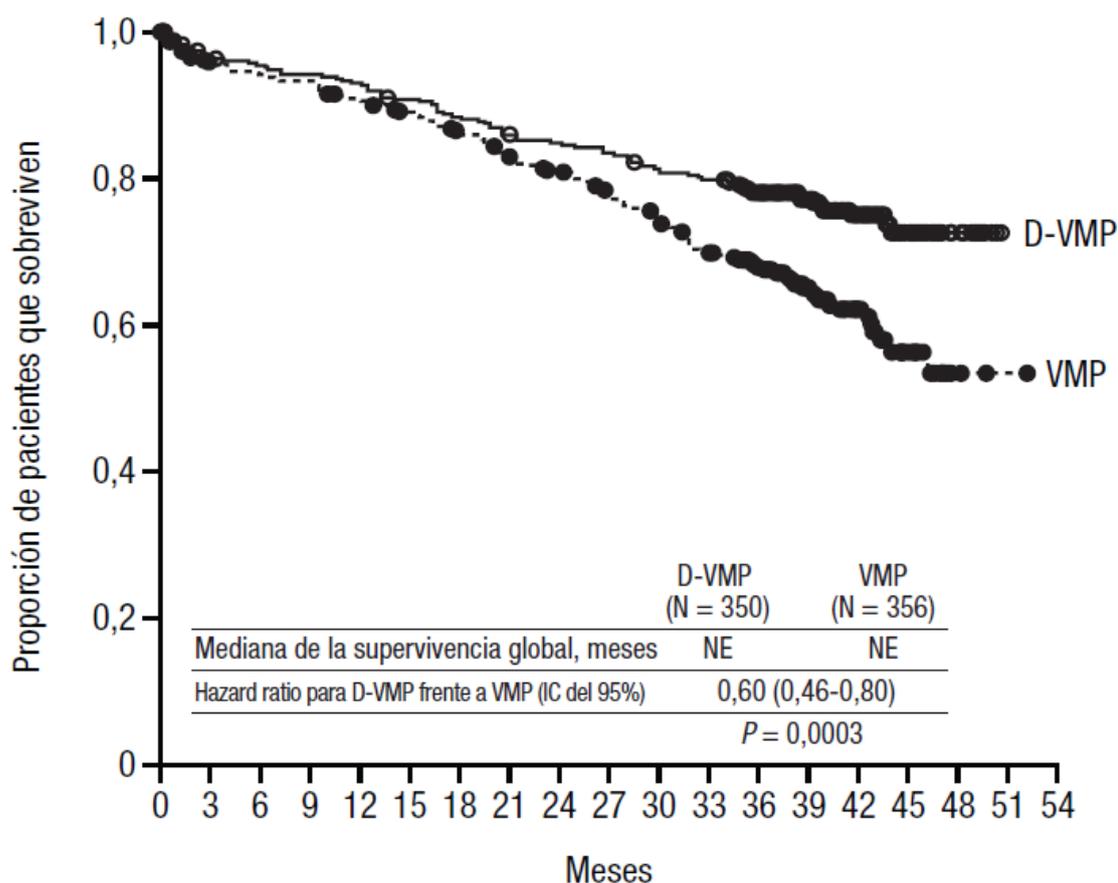
Con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3007 mostró una mejoría en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP; la mediana de SLP no se había alcanzado en el grupo de D-VMP y era de 18,1 meses en el grupo de VMP (HR=0,5; IC del 95%: 0,38;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

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



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

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



Nº en riesgo	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
VMP	356	331	325	322	312	302	292	278	269	257	242	226	198	132	73	27	3	1	0
D-VMP	350	330	327	322	318	309	301	292	288	283	275	270	248	171	97	40	12	0	0

A continuación en la tabla 8 se presentan resultados de eficacia adicionales del estudio MMY3007.

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

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

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

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

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵.

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

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

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

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

Tratamiento en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (VTd) en pacientes candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):

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

Bortezomib se administró mediante inyección subcutánea o inyección intravenosa en una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) de ciclos repetidos de tratamiento de inducción (ciclos 1-4) de 28 días (4 semanas) y dos ciclos de consolidación (ciclos 5 y 6) tras el TAPH después del ciclo 4. La talidomida se administró por vía oral en dosis de 100 mg al día durante los seis ciclos de bortezomib. La dexametasona (oral o intravenosa) se administró en dosis de 40 mg los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos 1 y 2, y de 40 mg los días 1-2 y 20 mg los días de administración posteriores (días 8, 9, 15, 16) de los ciclos 3-4. Se administraron 20 mg de dexametasona los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de los ciclos 5 y 6. Los días de perfusión de DARZALEX, la dosis de dexametasona se administró por vía intravenosa como medicamento previo a la perfusión. Se aplicaron ajustes de la dosis de bortezomib, talidomida y dexametasona de acuerdo con la ficha técnica del fabricante.

Se aleatorizaron un total de 1.085 pacientes: 543 al grupo de D-VTd y 542 al grupo de VTd. Las características demográficas basales y las características de la enfermedad eran similares en los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad era de 58 años (rango: de 22 a 65). Todos los pacientes tenían ≤ 65 años: el 43% estaban en el grupo de edad ≥ 60 -65 años, el 41% en el grupo de edad ≥ 50 -60 años y el 16% eran menores de 50 años. La mayoría eran varones (59%), el 48% tenían una puntuación de 0 en la escala funcional ECOG, el 42% tenían una puntuación funcional ECOG de 1 y el 10% tenían una puntuación funcional ECOG de 2. El 40% tenían un estadio I según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 45% tenían un estadio ISS II y el 15% tenían un estadio ISS III.

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

Tabla 9: Resultados de eficacia del estudio MMY3006^a

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

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

^a Basado en la población por intención de tratar.

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

^c Basado en un umbral de 10⁻⁵

^d Independientemente de la respuesta según IMWG

^e Se utiliza una estimación de Mantel-Haenszel de la odds ratio común para las tablas estratificadas.

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

Mieloma múltiple en recaída o refractario

Monoterapia:

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

En el estudio MMY2002, 106 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento recibieron 16 mg/kg de DARZALEX hasta la progresión de la enfermedad. La mediana de edad de los pacientes era de 63,5 años (rango, de 31 a 84 años), 11% de los pacientes eran ≥75 años, el 49% eran hombres y el 79% eran caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de tratamiento previas. El 80% de los pacientes había recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Los tratamientos previos incluyeron bortezomib (99%), lenalidomida (99%), pomalidomida (63%) y carfilzomib (50%). En el estado basal, el 97% de los pacientes eran refractarios a la última línea de tratamiento, el 95% eran doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y a un fármaco inmunomodulador (IMiD), el 77% eran refractarios a agentes alquilantes, el 63% eran refractarios a pomalidomida y el 48% eran refractarios a carfilzomib.

En la Tabla 10 a continuación se presentan los resultados de eficacia del análisis intermedio previsto basado en la evaluación realizada por el Comité de Revisión Independiente (CRI).

Tabla 10: Resultados de eficacia evaluados por el CRI para el estudio MMY2002

Crterios de valoración de la eficacia	DARZALEX 16 mg/kg N=106
Tasa de respuesta global ¹ (TRG: RCe+RC+MBRP+RP) [n (%)]	31 (29,2)
IC del 95% (%)	(20,8; 38,9)
Respuesta completa estricta (RCe) [n (%)]	3 (2,8)
Respuesta completa (RC) [n]	0
Muy Buena respuesta parcial (MBRP) [n (%)]	10 (9,4)
Respuesta parcial (RP) [n (%)]	18 (17,0)

Tasa de Beneficio Clínico (TRG + RM) [n (%)]	36 (34,0)
Mediana de la Duración de la Respuesta [meses (IC del 95%)]	7,4 (5,5; NE)
Mediana del Tiempo hasta la Respuesta [meses (intervalo)]	1 (0,9; 5,6)

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

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

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

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

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

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

Tratamiento en combinación con lenalidomida:

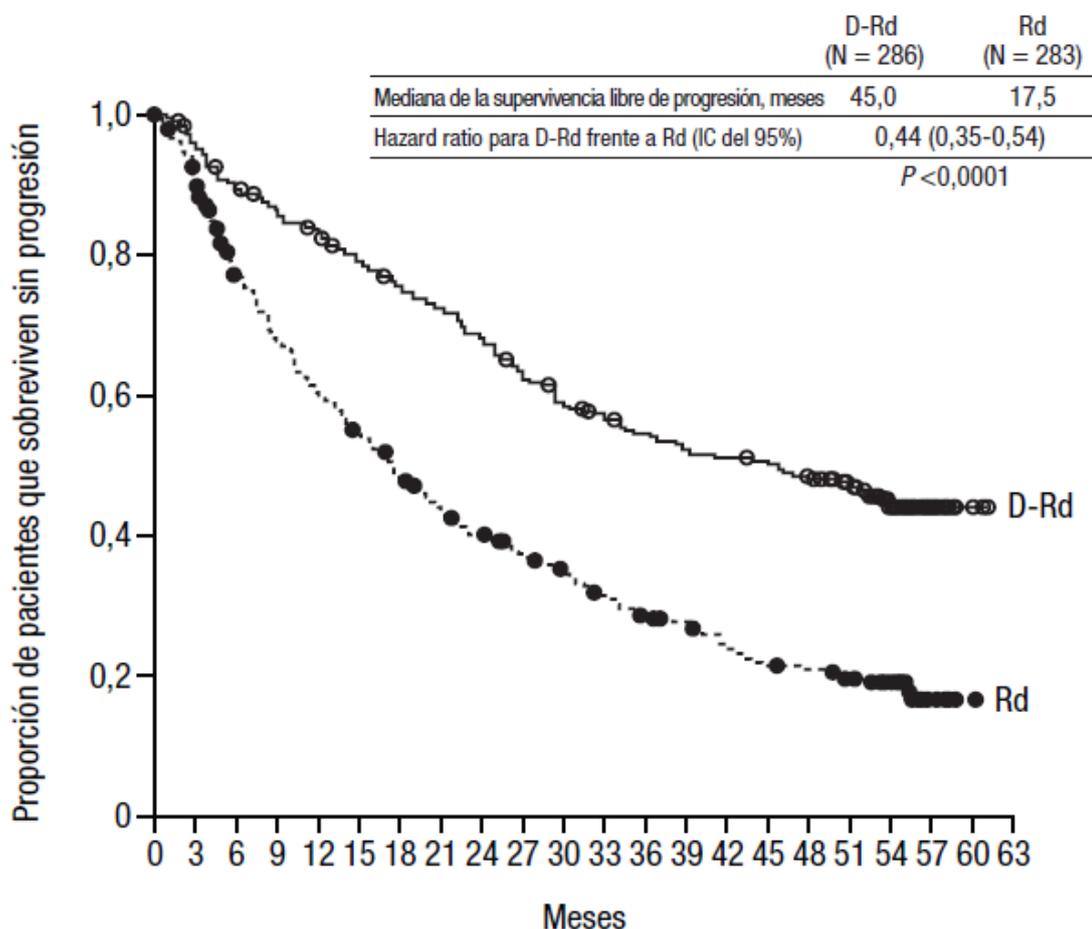
En el estudio MMY3003, un ensayo fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (DRd) frente al tratamiento con lenalidomida y dexametasona a dosis bajas (Rd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido al menos un tratamiento previo. Se administró lenalidomida (25 mg una vez al día, por vía oral, los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días [4 semanas]) con dexametasona en dosis bajas a una dosis de 40 mg/semana (o a una dosis reducida de 20 mg/semana para los pacientes >75 años o con un IMC <18,5). En los días de perfusión de DARZALEX, se administraron 20 mg de la dosis de dexametasona como medicamento previo a la perfusión y el resto se administró el día siguiente a la perfusión. El tratamiento se continuó en ambos grupos hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de una toxicidad inaceptable.

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

Con una mediana de seguimiento de 13,5 meses, el análisis principal de la SLP en el estudio MMY3003 demostró una mejora en el grupo de DRd comparado con el grupo de Rd, la mediana de la SLP no ha sido alcanzada en el grupo de DRd y fue de 18,4 meses en el grupo de Rd (HR=0,37; IC del 95%: 0,27; 0,52; p<0,0001). Los resultados de un análisis actualizado de la SLP tras una mediana de seguimiento de 55 meses continuaron mostrando una mejoría de la SLP en los pacientes del grupo de

DRd en comparación con el grupo de Rd. La mediana de la SLP fue de 45,0 meses en el grupo de DRd y de 17,5 meses en el grupo de Rd (HR=0,44, IC del 95%: 0,35; 0,54; p<0,0001), lo que representa una reducción del 56% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes tratados con DRd (ver la Figura 4).

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



Nº en riesgo	
Rd	283 249 206 181 160 144 127 112 102 91 83 75 66 63 53 48 45 40 28 5 1 0
D-Rd	286 266 249 238 229 215 204 195 184 168 156 151 143 136 134 131 125 115 76 16 3 0

En la Tabla 11 a continuación se presentan resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003.

Tabla 11: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3003

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento en combinación con bortezomib:

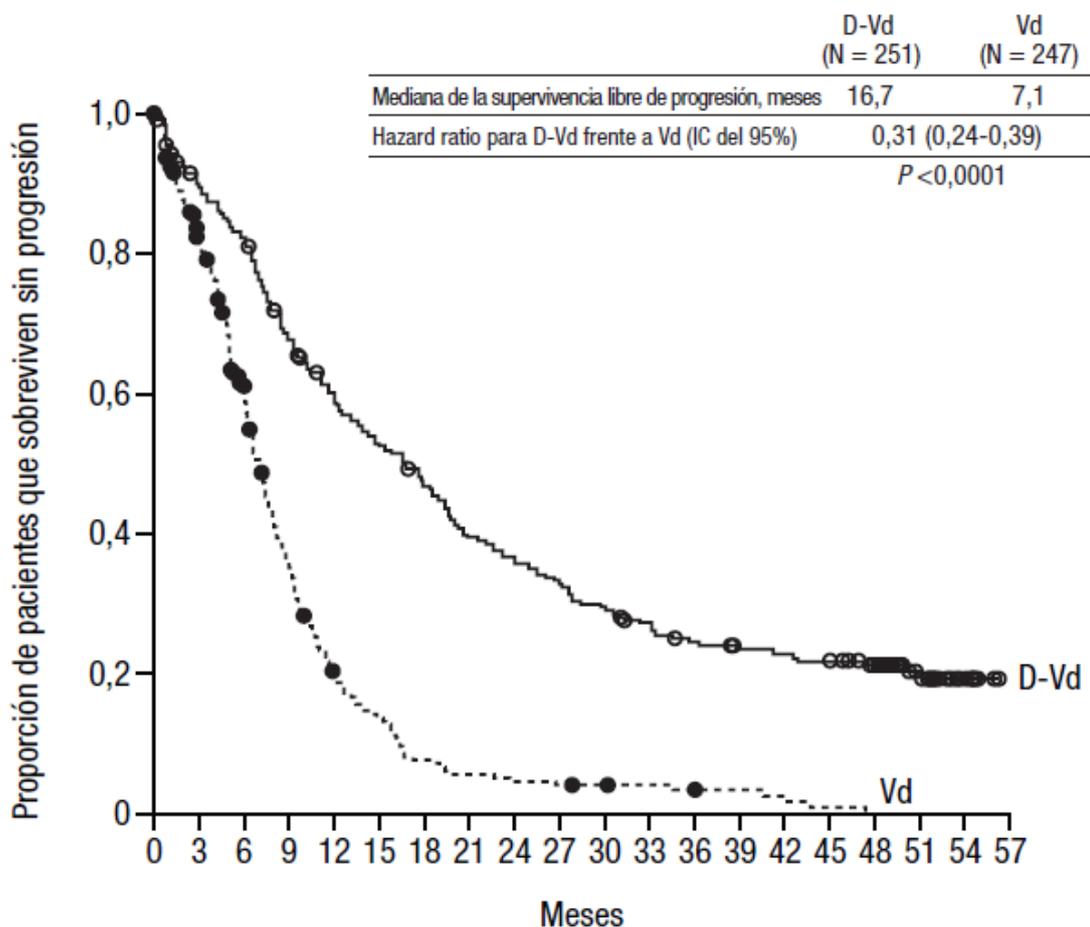
En el estudio MMY3004, un ensayo de fase III control-activo, abierto, aleatorizado, comparó el tratamiento con DARZALEX 16 mg/kg en combinación con bortezomib y dexametasona (DVd) frente al tratamiento con bortezomib y dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían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

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

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

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

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



Nº en riesgo

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

En la Tabla 12 se muestran resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004.

Tabla 12: Resultados adicionales de eficacia del estudio MMY3004

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

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

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

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

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

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

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

Electrofisiología cardiaca

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

Edad y sexo

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

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

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

Raza

Según cuatro análisis individuales de farmacocinética poblacional en pacientes que recibieron daratumumab en monoterapia o en combinación con otros tratamientos (Análisis 1-4), la exposición a daratumumab fue similar entre los pacientes de raza blanca (n=1.371) y de otras razas (n=242).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Toxicología para la reproducción

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

Fertilidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

24 meses

Tras la dilución

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es únicamente para un solo uso.

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

- Calcular la dosis (mg) y el volumen total (ml) de solución de DARZALEX que se precisan y el número de viales necesarios de DARZALEX en función del peso del paciente.
- Comprobar que la solución de DARZALEX sea entre incolora y amarilla. No usar si presenta partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas de otro tipo.
- Utilizando una técnica aséptica, extraer un volumen de cloruro de sodio al 0,9% de la bolsa/envase de perfusión equivalente al volumen necesario de la solución de DARZALEX.
- Extraer la cantidad necesaria de la solución de DARZALEX y diluirla hasta el volumen apropiado añadiéndola a una bolsa/envase de perfusión que contenga cloruro de sodio al 0,9% (ver sección 4.2). Las bolsas/envases de perfusión deben ser de polivinilcloruro (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) o mezcla de poliolefinas (PP + PE). Diluir en condiciones asépticas apropiadas. Desechar la parte sobrante sin usar que quede en el vial.
- Invertir suavemente la bolsa/envase para mezclar la solución. No agitar.
- Antes de la administración, hacer una inspección visual de los medicamentos parenterales para descartar la presencia de partículas sólidas y cambios de color. La solución diluida puede presentar partículas proteínicas muy pequeñas, entre translúcidas y blancas, ya que daratumumab es una proteína. No usar si se observan partículas opacas visibles, cambios de color o partículas extrañas.
- Como DARZALEX no contiene ningún conservante, la solución diluida se debe administrar en un plazo de 15 horas (incluido el tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Si no se usa inmediatamente, la solución diluida puede conservarse antes de su administración durante un máximo de 24 horas en condiciones de refrigeración (entre 2 °C y 8 °C) y protegida de la luz. No congelar.
- Administrar la solución diluida mediante perfusión intravenosa utilizando para ello un equipo de perfusión con regulador de flujo y filtro incorporado estéril y apirógeno de polietersulfona

(PES) con escasa fijación proteínica (tamaño de poro, 0,22 o 0,2 µm). Se deben usar equipos de administración de poliuretano (PU), polibutadieno (PBD), PVC, PP o PE.

- DARZALEX no se debe administrar junto con otros fármacos a través de la misma vía intravenosa.
- No se debe conservar y reutilizar ninguna parte sobrante de la solución para perfusión sin usar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

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