



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-8947-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 8 de Noviembre de 2022

**Referencia:** 1-0047-2002-000386-21-7

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000386-21-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias. Que por las características que presenta el producto DARZALEX® SC / DARATUMUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por la

Disposición ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12;

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que, asimismo el área interviniente, sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de un NUEVA ENTIDAD deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos autorizado por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud

de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la

seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA

MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DARZALEX® SC y nombre genérico DARATUMUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. de acuerdo con los datos identificatorios característicos del producto incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2022-73706559-APN- DECBR#ANMAT, IF-2022-73707477-APN-DECBR#ANMAT e IF-2022-73708491- APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6º.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8º.- Hágase saber que el titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 10º.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 11º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 12º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 13º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000386-21-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.11.08 16:49:43 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**

**(Estuche)**

**DARZALEX® SC  
DARATUMUMAB 1800 mg/15 ml  
Solución inyectable**

Vía subcutánea

1 frasco ampolla

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Cada frasco ampolla de 15 ml contiene 1800 mg de daratumumab (120 mg/ml). Excipientes: hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sorbitol, L-metionina, polisorbato 20, agua para inyectable,

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Almacenar entre 2°C y 8°C. No agitar. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Elaborado y acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodríguez

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**(Etiqueta)**

**DARZALEX® SC**  
**DARATUMUMAB 1800 mg/15 ml**  
**Solución inyectable**

Vía subcutánea

Industria Suiza

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** ROTULOS DARZALEX SC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.18 15:27:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.18 15:27:19 -03:00

**DARZALEX® SC**  
**DARATUMUMAB 1800 mg/15 ml**  
**Solución inyectable**

Vía subcutánea  
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

## COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de 15 ml contiene: Daratumumab 1800 mg (120 mg/ml).  
Excipientes: Hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sorbitol, L-metionina, polisorbato 20, agua para inyectable,

## DESCRIPCIÓN

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

La hialuronidasa (humana recombinante) es una endoglicosidasa que se utiliza para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína de cadena única glucosilada producida por células de ovario de hámster chino que contienen un plásmido de ADN codificado para un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20). La hialuronidasa (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

DARZALEX® SC (daratumumab) inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente, suministrada en un frasco ampolla de dosis única para administración subcutánea.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC24.

## INDICACIONES

### Mieloma múltiple

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

- En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que no son elegibles para el trasplante autólogo de células madre y en pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que recibieron al menos un tratamiento previo.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona en pacientes recientemente diagnosticados que son elegibles para el trasplante autólogo de células madre.
- En combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes que recibieron al menos un tratamiento previo.
- Como monoterapia en pacientes que recibieron al menos tres líneas de tratamiento previas incluyendo un inhibidor de proteasoma (PI) y un agente inmunomodulador o en pacientes que son doblemente refractarios a un PI y a un agente inmunomodulador.

### **Amiloidosis de cadenas ligeras**

DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) recientemente diagnosticada.

#### Limitaciones de uso

DARZALEX® SC no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que tienen insuficiencia cardíaca Clase IIIB o Clase IV según la NYHA o Estadio Mayo IIIB fuera de ensayos clínicos controlados (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras”).

## **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de acción**

CD38 es una glicoproteína transmembrana (48 kDa) expresada en la superficie de las células hematopoyéticas, incluidas células plasmáticas clonales en mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras (AL), así como otros tipos de células. La superficie CD38 posee múltiples funciones, incluidas la adhesión, señalización y modulación mediada por receptores de la actividad de la ciclasa y la hidrolasa. Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano (mAb) IgGκ que se une a CD38 e inhibe el crecimiento de las células tumorales que expresan el CD38 al inducir la apoptosis directamente mediante el entrecruzamiento mediado por Fc, así como la lisis de células tumorales inmunomediada mediante citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP). Existe un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+T<sub>regs</sub>) y células B reguladoras (CD38+B<sub>regs</sub>) que disminuyen por daratumumab.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Se despolimeriza por la enzima hialuronidasa, que se produce de forma natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una semivida de aproximadamente 0,5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo mediante la despolimerización del hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa en DARZALEX® SC actúa a nivel local. Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en un plazo de 24 a 48 horas.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

## Farmacodinamia

Las células NK expresan CD38 y son susceptibles a la lisis celular mediada por daratumumab. Con el tratamiento con DARZALEX® SC se observaron disminuciones en los recuentos absolutos y porcentuales de células NK totales (CD16+CD56+) y células NK activadas (CD16+CD56<sup>dim</sup>) en sangre entera periférica y médula ósea.

### Electrofisiología cardíaca

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

### Relación exposición-respuesta

La relación exposición-respuesta y el curso cronológico de la farmacodinamia de DARZALEX® SC no ha sido completamente caracterizada.

## Farmacocinética

Después de la dosis recomendada de 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC, la C<sub>máx</sub> aumentó 4,8 veces y el AUC<sub>0-7 días</sub> aumentó 5,4 veces desde la 1<sup>a</sup> dosis hasta la 8<sup>va</sup> dosis.

La Tabla 14 enumera la media observada ( $\pm$ SD) de las concentraciones valle (C<sub>valle</sub>) máximas después de la 8<sup>a</sup> dosis, la mediana simulada (percentiles 5°-95°) de la C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>va</sup> dosis, la mediana simulada (percentiles 5°-95°) de la C<sub>máx</sub> después de la 8<sup>va</sup> dosis, y la mediana simulada (percentiles 5°-95°) del área bajo la curva (AUC<sub>0-7 días</sub>) después de la 8<sup>va</sup> dosis luego de la administración de 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC por vía subcutánea o la administración de 16 mg/kg de daratumumab por vía intravenosa en pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

**Tabla 14: Exposición de daratumumab para pacientes con mieloma múltiple o amiloidosis de cadenas ligeras (AL)**

Parámetro	Daratumumab intravenoso 16 mg/kg en pacientes con mieloma múltiple	DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades en pacientes con mieloma múltiple	DARZALEX® SC 1800 mg/30000 unidades en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)
Media observada ( $\pm$ SD) de la C <sub>valle</sub> máximas después de la 8 <sup>va</sup> dosis ( $\mu$ g/ml)	522 $\pm$ 226 <sup>a,b</sup>	593 $\pm$ 306 <sup>a,b</sup>	597 $\pm$ 232 <sup>c</sup>
Mediana simulada (percentiles 5°-95°) de la C <sub>valle</sub> máxima después de la 8 <sup>va</sup> dosis ( $\mu$ g/ml)	472 (144-809) <sup>d</sup>	563 (177-1063) <sup>d</sup>	662 (315-1037) <sup>e</sup>
Mediana simulada (percentiles 5°-95°) de la C <sub>máx</sub> máxima después de la 8 <sup>va</sup> dosis ( $\mu$ g/ml)	688 (369-1061) <sup>d</sup>	592 (234-1114) <sup>d</sup>	729 (390-1105) <sup>e</sup>
Mediana simulada (percentiles 5°-95°) del	4019 (1740-6370) <sup>d</sup>	4017 (1515-7564) <sup>d</sup>	4855 (2562-7522) <sup>e</sup>

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

AUC <sub>0-7días</sub> después de la 8 <sup>va</sup> dosis (µg/ml•día)			
--	--	--	--

<sup>a</sup> El cociente de la media geométrica entre 1.800 mg SC y 16 mg/kg fue del 108% (IC del 90%: 96, 122) en pacientes con mieloma múltiple.

<sup>b</sup> Fuente: Informe del análisis primario del estudio clínico MMY3012

<sup>c</sup> Fuente: Informe del análisis primario del estudio clínico AMY3001

<sup>d</sup> Fuente: Informe del análisis de respuesta a la exposición y farmacocinética poblacional para daratumumab administrado por vía subcutánea en sujetos con mieloma múltiple

<sup>e</sup> Fuente: Informe del análisis de respuesta a la exposición y farmacocinética poblacional para daratumumab administrado por vía subcutánea para el tratamiento de sujetos con amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

### Absorción

En la dosis recomendada de 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC, la biodisponibilidad absoluta es del 69%, con concentraciones máximas que se producen aproximadamente a los 3 días (T<sub>máx</sub>) en pacientes con mieloma múltiple. Las concentraciones máximas se produjeron aproximadamente a los 4 días en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

### Distribución

La media estimada (coeficiente de variación, CV) del volumen de distribución 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. La media estimada del volumen de distribución fue de 10,8 l (28%) con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

### Eliminación

El daratumumab se elimina a través de depuraciones paralelas lineales y no lineales mediadas por el objetivo saturable. La media estimada (CV%) de la eliminación lineal de daratumumab es de 119 ml/día (59%) en pacientes con mieloma múltiple y de 210 ml/día (42%) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL). La media estimada (CV%) de la semivida terminal asociada con la eliminación lineal es de 20 días (22%) en pacientes con mieloma múltiple y de 28 días (74%) en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

### Poblaciones específicas

Las siguientes poblaciones características no tienen ningún efecto significativo desde el punto de vista clínico en la farmacocinética de daratumumab en pacientes que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como tratamiento combinado: sexo, edad (33 a 92 años), deterioro renal (eliminación de creatinina [CL<sub>cr</sub>] de 15 a 89 ml/min según lo determinado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) y deterioro hepático leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el límite superior de lo normal [ULN] y aspartato aminotransferasa [AST] >ULN). Se desconoce el efecto del deterioro hepático moderado y grave en la farmacocinética de daratumumab.

### Grupos raciales o étnicos

De los 190 pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX® SC y tuvieron una C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>a</sup> dosis, los afroamericanos (4%) tuvieron una media más elevada del 24 % de la C<sub>valle</sub> máxima de daratumumab después de la 8<sup>va</sup> dosis en comparación con la de los blancos (83%) y los asiáticos (10%) tuvieron una media más elevada del 16% de la C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>a</sup> dosis en comparación con la de los blancos. La diferencia en la exposición entre la de los asiáticos y los blancos podría explicarse en parte por diferencias en el tamaño corporal. Se desconoce el efecto de la raza afroamericana sobre la exposición y la seguridad y eficacia relacionadas de daratumumab.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

### *Peso corporal*

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 1.800 mg/30.000 unidades de DARZALEX® SC como monoterapia, la media de la C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>va</sup> dosis fue 12 % inferior en el grupo de peso corporal más alto (>85 kg) mientras que la media de la C<sub>valle</sub> máxima fue un 81% más elevada en el grupo de peso corporal inferior (≤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 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC en combinación y tuvieron una C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>va</sup> dosis, la media de la C<sub>valle</sub> máxima después de la 8<sup>va</sup> dosis fue 22% inferior en el grupo de peso corporal más alto (>85 kg) mientras que la media de la C<sub>valle</sub> máxima fue un 37% más elevada en el grupo de peso corporal inferior (≤50 kg) en comparación con los grupos de peso corporal de 51-85 kg.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Información importante sobre la dosificación

- **DARZALEX® SC es para uso subcutáneo únicamente.**
- Administrar medicaciones antes y después de la administración de DARZALEX® SC para minimizar las reacciones relacionadas con la administración (ver “Posología y modo de administración, Medicaciones concomitantes recomendadas”).
- Determinar el grupo sanguíneo y la presencia de anticuerpos en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

### Dosis recomendada para mieloma múltiple

La dosis recomendada de DARZALEX® SC es de 1800 mg (1800 mg de daratumumab) administrada por vía subcutánea durante aproximadamente 3-5 minutos. Las Tablas 1, 2, 3 y 4 proporcionan la pauta posológica cuando DARZALEX® SC se administra como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado.

#### Monoterapia y en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd)

Utilizar la pauta posológica proporcionada en la Tabla 1 cuando DARZALEX® SC se administra:

- En combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) o
- Como monoterapia

**Tabla 1: Pauta posológica para DARZALEX® SC en combinación con lenalidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas) y para monoterapia**

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

Cuando DARZALEX® SC se administra como parte de un tratamiento combinado, ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario” y la información de prescripción por las recomendaciones posológicas de los otros fármacos.

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

Utilizar la pauta posológica proporcionada en la Tabla 2 cuando DARZALEX® SC se administra en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas).

**Tabla 2: Pauta posológica para DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (ciclo de 6 semanas)**

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

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

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

Cuando DARZALEX® SC se administra como parte de un tratamiento combinado, “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado” y la información de prescripción por las recomendaciones posológicas de los otros fármacos.

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

Utilizar la pauta posológica proporcionada en la Tabla 3 cuando DARZALEX® SC se administra en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

**Tabla 3: Pauta posológica para DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)**

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	semanalmente (8 dosis en total)
	Semanas 9 a 16 <sup>a</sup>	cada dos semanas (4 dosis en total)
Interrumpir por quimioterapia en dosis altas y ASCT		
Consolidación	Semanas 1 a 8 <sup>b</sup>	cada dos semanas (4 dosis en total)

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

<sup>b</sup> La primera dosis de la pauta posológica cada 2 semanas se administra en la Semana 1 con la reiniciación del tratamiento después del ASCT

Cuando DARZALEX® SC se administra como parte de un tratamiento combinado, ver la información de prescripción por las recomendaciones posológicas de los otros fármacos.

En combinación con bortezomib y dexametasona (D-Vd)

Utilizar la pauta posológica proporcionada en la Tabla 4 cuando DARZALEX® SC se administra en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas).

**Tabla 4: Pauta posológica para DARZALEX® SC en combinación con bortezomib y dexametasona (ciclo de 3 semanas)**

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

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

Cuando DARZALEX® SC se administra como parte de un tratamiento combinado, ver la información de prescripción por las recomendaciones posológicas de los otros fármacos.

### Dosis recomendada para amiloidosis de cadenas ligeras

#### En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd)

Utilizar la pauta posológica proporcionada en la Tabla 5 cuando DARZALEX® SC se administra en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas).

**Tabla 5: Pauta posológica para DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (ciclo de 4 semanas)**

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

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

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

Cuando DARZALEX® SC se administra como parte de un tratamiento combinado, ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario” y la información de prescripción por las recomendaciones posológicas de los otros fármacos.

### Administración

Si se omite una dosis de DARZALEX® SC, administrar la dosis lo antes posible y ajustar la pauta posológica para mantener el intervalo posológico.

### Medicaciones concomitantes recomendadas

#### Medicación previa

Administrar las siguientes medicaciones previas a la infusión de 1 a 3 horas antes de cada dosis de DARZALEX® SC:

- Acetaminofeno de 650 a 1000 mg por vía oral
- Difenhidramina de 25 a 50 mg (o equivalente) por vía oral o intravenosa
- Corticosteroides (de acción prolongada o intermedia)

#### *Monoterapia*

Administrar 100 mg de metilprednisolona (o equivalente) por vía oral o intravenosa. Considerar reducir la dosis de metilprednisolona a 60 mg (o equivalente) después de la segunda dosis de DARZALEX® SC.

#### *En combinación*

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) por vía oral o intravenosa antes de cada administración de DARZALEX® SC.

Cuando la dexametasona sea el corticosteroide específico del régimen de base, la dosis de dexametasona que forma parte del régimen de base servirá como medicamento previo en los días de administración de DARZALEX® SC (ver “Estudios clínicos”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

No administrar corticosteroides específicos del régimen de base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como medicamento previo.

### Medicación posterior

Administrar las siguientes medicaciones posteriores a la infusión:

#### *Monoterapia*

Administrar metilprednisolona 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada) por vía oral durante 2 días comenzando el día posterior a la administración de DARZALEX® SC.

#### *En combinación*

Considerar administrar metilprednisolona oral en una dosis menor o igual a 20 mg (o una dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada) comenzando el día posterior a la administración de DARZALEX® SC.

Es posible que no se necesiten corticosteroides adicionales si se administra un corticosteroide específico del régimen de base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día posterior a la administración de DARZALEX® SC (ver “Estudios clínicos”).

Si el paciente no presenta una reacción sistémica importante relacionada con la administración después de las 3 primeras dosis de DARZALEX® SC, considerar interrumpir la administración de corticosteroides (excluido cualquier corticosteroide específico del régimen de base).

Para los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar la prescripción de broncodilatadores de corta y larga duración y corticosteroides para inhalación. Luego de las primeras 4 dosis de DARZALEX® SC, si el paciente no experimenta reacciones importantes relacionadas con la administración, considerar suspender estos medicamentos adicionales posteriores a la infusión.

### Profilaxis para reactivación de herpes zóster

Iniciar profilaxis antiviral para prevenir la reactivación de herpes zóster dentro de 1 semana de haber comenzado el tratamiento con DARZALEX® SC y continuar durante 3 meses después del tratamiento (Ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

### **Modificaciones de la dosis por reacciones adversas**

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Considerar suspender DARZALEX® SC para permitir la recuperación de los recuentos de células sanguíneas en caso de mielosupresión (ver “Advertencias y precauciones, Neutropenia” y “Advertencias y precauciones, Trombocitopenia”).

### **Preparación y administración**

DARZALEX® SC debe ser administrado por un profesional de la salud.

Para evitar errores en los medicamentos, controlar las etiquetas de los frascos para asegurarse de que el fármaco que se prepara y administra sea DARZALEX® SC para uso subcutáneo. **No administrar DARZALEX® SC por vía intravenosa.**

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

DARZALEX® SC está listo para usar.

### Preparación

- Retirar el frasco de DARZALEX® SC del lugar de almacenamiento refrigerado (2°C a 8°C) y dejar que alcance la temperatura ambiente (15°C a 30°C). Almacenar el frasco sin perforar a temperatura ambiente y con luz ambiental durante un máximo de 24 horas. Mantener alejado de la luz solar directa. No agitar.
- Extraer 15 ml del frasco en una jeringa.
- DARZALEX® SC es compatible con material de jeringa de polipropileno o de polietileno; equipos para infusión subcutánea de polipropileno, polietileno o cloruro de polivinilo (PVC); y agujas para inyección y de transferencia de acero inoxidable. Usar el producto inmediatamente.
- Después de extraer la solución de DARZALEX® SC en la jeringa, reemplazar la aguja de transferencia por una tapa de cierre para jeringas. Etiquetar la jeringa adecuadamente e incluir la vía de administración según los estándares institucionales. Etiquetar la jeringa con la etiqueta desprendible.
- Para evitar la obstrucción de la aguja, insertar la aguja para inyección hipodérmica o el equipo de infusión subcutánea en la jeringa inmediatamente antes de la inyección.
- Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de color del producto antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No usar si hay partículas opacas, cambio de color u otras partículas extrañas.

### Almacenamiento

- Si la jeringa que contiene DARZALEX® SC no se utiliza inmediatamente, almacenar la solución de DARZALEX® SC durante un máximo de 4 horas a temperatura ambiente y con luz ambiental. Si no se utiliza, descartar después de 4 horas.

### Administración

- **Inyectar 15 ml de DARZALEX® SC en el tejido subcutáneo del abdomen aproximadamente 7,5 cm a la derecha o a la izquierda del ombligo durante aproximadamente 3 a 5 minutos.** No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otras zonas del cuerpo.
- Rotar los lugares de inyección para las inyecciones sucesivas.
- Nunca inyectar DARZALEX® SC en zonas en las que la piel esté roja, con moretones, sensible, dura o en zonas donde haya cicatrices.
- Detener o disminuir la velocidad de administración si el paciente siente dolor. En el caso de que el dolor no se alivie al detener o disminuir la velocidad de administración, puede elegirse un segundo lugar de inyección en el lado opuesto del abdomen para administrar el resto de la dosis.
- Durante el tratamiento con DARZALEX® SC, no administrar otros medicamentos para uso subcutáneo en el mismo lugar que DARZALEX® SC.

## CONTRAINDICACIONES

DARZALEX® SC está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave a daratumumab, hialuronidasa o a cualquiera de los componentes de la formulación (ver

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

“Advertencias y precauciones, Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración” y “Reacciones adversas, Experiencia posterior a la comercialización”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración**

Se pueden producir tanto reacciones sistémicas relacionadas con la administración, como reacciones graves o potencialmente mortales, y pueden presentarse reacciones locales en el lugar de la inyección con DARZALEX® SC.

#### Reacciones sistémicas

En una población de seguridad agrupada de 683 pacientes con mieloma múltiple (N=490) o amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (N=193) que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado, el 10 % de los pacientes presentó una reacción sistémica relacionada con la administración (Grado 2: 3,5 %, Grado 3: 1 %). Se produjeron reacciones sistémicas relacionadas con la administración en el 9 % de los pacientes con la primera inyección, en el 0,4 % con la segunda inyección y, acumulativamente, en el 1 % con inyecciones posteriores. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 3,2 horas (intervalo: 9 minutos a 3,5 días). De las 117 reacciones sistémicas relacionadas con la administración que se produjeron en 66 pacientes, 100 (85%) se produjeron el día de la administración de DARZALEX® SC. Se han producido reacciones sistémicas tardías relacionadas con la administración en el 1 % de los pacientes.

Las reacciones graves fueron hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia. Otros signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración pueden incluir síntomas respiratorios, como broncoespasmo, congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica y sibilancia, así como reacción anafiláctica, pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión.

Medicar previamente a los pacientes con antagonistas del receptor de histamina-1, acetaminofén y corticosteroides (ver “Posología y administración, Medicamentos concomitantes recomendados”). Monitorear a los pacientes para detectar reacciones sistémicas relacionadas con la administración, en especial después de la primera y segunda inyección. En caso de una reacción anafiláctica o reacciones potencialmente mortales relacionadas con la administración (Grado 4), interrumpir la administración de DARZALEX® SC de inmediato y de forma permanente. Considerar administrar corticosteroides y otros medicamentos después de la administración de DARZALEX® SC en función de la pauta posológica y de los antecedentes médicos a fin de minimizar el riesgo de reacciones sistémicas tardías (definidas como las que se producen el día después de la administración) relacionadas con la administración (ver “Posología y administración, Medicamentos concomitantes recomendados”).

#### Reacciones locales

En esta población de seguridad agrupada, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el 9 % de los pacientes, incluidas reacciones de Grado 2 en el 0,7 %. La reacción en el lugar de la inyección más frecuente (>1 %) fue eritema en el lugar de la inyección. Estas reacciones locales se presentaron en una mediana de 5 minutos (intervalo: 0 minutos a 4,7 días) después

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

de iniciar la administración de DARZALEX® SC. Monitorear las reacciones locales y considerar un manejo sintomático.

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

Se produjeron reacciones adversas cardíacas serias o mortales en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (Ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”). Los trastornos cardíacos serios ocurrieron en el 16 % y los trastornos cardíacos mortales en el 10 % de los pacientes. Los pacientes con enfermedad de Clase IIIA según la NYHA o Estadio Mayo IIIA pueden tener un riesgo mayor. No se estudiaron pacientes con enfermedad de Clase IIIB o IV según la NYHA.

Monitorear a los pacientes con compromiso cardíaco de amiloidosis de cadenas ligeras (AL) con mayor frecuencia por reacciones adversas cardíacas y administrar cuidados complementarios según corresponda.

### **Neutropenia**

Daratumumab puede aumentar la neutropenia inducida por el tratamiento de base (Ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Monitorear periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Monitorear a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. Considerar suspender la administración de DARZALEX® SC hasta la recuperación de los neutrófilos. En los pacientes con bajo peso corporal que recibieron DARZALEX® SC, se observaron tasas más altas de neutropenia de Grado 3 a 4.

### **Trombocitopenia**

Daratumumab puede aumentar la trombocitopenia inducida por el tratamiento de base (Ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

Monitorear periódicamente los hemogramas completos durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para los tratamientos de base. Considerar suspender la administración de DARZALEX® SC hasta la recuperación de plaquetas.

### **Toxicidad embriofetal**

Sobre la base del mecanismo de acción, DARZALEX® SC puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. DARZALEX® SC puede causar depleción de las células inmunológicas fetales y una disminución de la densidad ósea. Informar a las mujeres embarazadas acerca del riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con DARZALEX® SC y durante 3 meses después de la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Hombres y mujeres en edad fértil”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

La combinación de DARZALEX® SC con lenalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas debido a que la lenalidomida y talidomida pueden causar defectos congénitos y muerte del nonato. Consultar la información de prescripción de lenalidomida o talidomida sobre el uso durante el embarazo.

### **Interferencia con pruebas serológicas**

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos (RBC) y da por resultado una prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta) positiva. La prueba de antiglobulina indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir por hasta 6 meses después de la última administración de daratumumab. Daratumumab unido a los RBC oculta la detección de anticuerpos contra antígenos menores en el suero del paciente. La determinación del grupo sanguíneo ABO y Rh de un paciente no se ve afectada (ver “Interacciones medicamentosas, Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio”).

Notificar a los centros de transfusión de sangre acerca de esta interferencia con las pruebas serológicas e informar a los bancos de sangre que un paciente ha recibido DARZALEX® SC. Determinar el grupo sanguíneo y la presencia de anticuerpos en los pacientes antes de comenzar a usar DARZALEX® SC (ver “Posología y administración, Información importante sobre la dosificación”).

### **Interferencia con la determinación de la respuesta completa**

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG kappa humano que puede ser detectado tanto en la electroforesis de proteínas en suero (SPE) como en ensayos de inmunofijación (IFE) utilizados para el monitoreo clínico de proteína-M endógena (ver “Interacciones medicamentosas, Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio”). Esta interferencia puede influir sobre la determinación de la respuesta completa y de la progresión de la enfermedad en algunos pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa.

## **REACCIONES ADVERSAS**

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

- Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración (ver “Advertencias y precauciones, Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración”)
- Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras”)
- Neutropenia (ver “Advertencias y precauciones, Neutropenia”)
- Trombocitopenia (ver “Advertencias y precauciones, Trombocitopenia”)

### **Experiencia en ensayos clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se realizan condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

### Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

#### *En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona*

La seguridad de DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recientemente diagnosticado”). Los pacientes recibieron 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 hasta la 54, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (N=67), en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona. Entre estos pacientes, el 93% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 19% estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 39% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes fueron neumonía y pirexia. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3% de los pacientes.

Se produjo la interrupción permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa en el 4,5% de los pacientes. La reacción adversa que provocó la interrupción permanente de DARZALEX® SC en más de 1 paciente fue sepsis neutropénica.

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

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron infección de las vías respiratorias superiores, estreñimiento, náuseas, fatiga, pirexia, neuropatía sensorial periférica, diarrea, tos, insomnio, vómitos y dolor de espalda.

En la Tabla 6, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES.

**Tabla 6: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES**

Reacción adversa	DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (N = 67)	
	Todos los grados (%)	Grados $\geq 3$ (%)
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	39	0
Bronquitis	16	0
Neumonía <sup>b</sup>	15	7 <sup>#</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Estreñimiento	37	0
Náuseas	36	0
Diarrea	33	3 <sup>#</sup>
Vómitos	21	0
Dolor abdominal <sup>c</sup>	13	0

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		
Fatiga <sup>d</sup>	36	3
Pirexia	34	0
Edema periférico <sup>e</sup>	13	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía sensorial periférica	34	1 <sup>#</sup>
Mareos	10	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos <sup>f</sup>	24	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	22	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	21	3 <sup>#</sup>
Dolor musculoesquelético en el pecho	12	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	15	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción	13	0
Prurito	12	0
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	13	6 <sup>#</sup>
Hipotensión	10	3 <sup>#</sup>

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye nasofaringitis, infección por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, rinitis, amigdalitis, infección de las vías respiratorias superiores y faringitis viral.

<sup>b</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía y neumonía bacteriana.

<sup>c</sup> El dolor abdominal incluye dolor abdominal y dolor abdominal superior.

<sup>d</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>e</sup> El edema periférico incluye edema, edema periférico e hinchazón periférica.

<sup>f</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de Grado 3.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) incluyen las siguientes:

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección, escalofríos
- **Infecciones:** herpes zóster, infección de las vías urinarias, influenza, sepsis
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, espasmos musculares
- **Trastornos del sistema nervioso:** dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hipocalcemia, hiperglucemia
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** disnea, edema pulmonar
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular

En la Tabla 7, se resumen las alteraciones en los análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

**Tabla 7: Alteraciones en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) en PLEIADES**

Alteraciones en los análisis de laboratorio	DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	96	52
Disminución de linfocitos	93	84
Disminución de plaquetas	93	42
Disminución de neutrófilos	88	49
Disminución de hemoglobina	48	19

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con D-VMP (N = 67).

### Mieloma múltiple recidivante/refractario

#### *En combinación con lenalidomida y dexametasona*

La seguridad de DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario”). Los pacientes recibieron 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (N=65), en combinación con lenalidomida y dexametasona. Entre estos pacientes, el 92% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 20% estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas serias en >5% de los pacientes fueron neumonía, influenza y diarrea. Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3,1% de los pacientes.

Se produjo la interrupción permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa en el 11% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de DARZALEX® SC en más de 1 paciente fueron la neumonía y la anemia.

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 63% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en >5% de los pacientes incluyeron neutropenia, neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza, disnea y aumento de la creatinina en sangre.

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron fatiga, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, estreñimiento, pirexia, neumonía y disnea.

En la Tabla 8, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

**Tabla 8: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES**

Reacción adversa	DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (N=65)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		
Fatiga <sup>a</sup>	52	5 <sup>#</sup>
Pirexia	23	2 <sup>#</sup>
Edema periférico	18	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	45	5 <sup>#</sup>
Estreñimiento	26	2 <sup>#</sup>
Náuseas	12	0
Vómitos	11	0
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	43	3 <sup>#</sup>
Neumonía <sup>c</sup>	23	17
Bronquitis <sup>d</sup>	14	2 <sup>#</sup>
Infección de las vías urinarias	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Espasmos musculares	31	2 <sup>#</sup>
Dolor de espalda	14	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Disnea <sup>e</sup>	22	3
Tos <sup>f</sup>	14	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía sensorial periférica	17	2 <sup>#</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	17	5 <sup>#</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Hiper glucemia	12	9 <sup>#</sup>
Hipocalcemia	11	0

<sup>a</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>b</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye nasofaringitis, faringitis, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, sinusitis, infección de las vías respiratorias superiores e infección bacteriana de las vías respiratorias superiores.

<sup>c</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar y neumonía.

<sup>d</sup> La bronquitis incluye bronquitis y bronquitis viral.

<sup>e</sup> La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>f</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de grado 3.

Las reacciones adversas relevantes desde el punto de vista clínico en <10% en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) incluyen las siguientes:

- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético en el pecho
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, dolor de cabeza, parestesia
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción, prurito
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

- **Infecciones:** influenza, sepsis, herpes zóster
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** escalofríos, reacción a la infusión, reacción en el lugar de la inyección
- **Trastornos vasculares:** hipotensión, hipertensión

En la Tabla 9, se resumen las alteraciones en los análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES.

**Tabla 9: Alteraciones en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en PLEIADES**

Alteraciones en los análisis de laboratorio	DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	94	34
Disminución de linfocitos	82	58
Disminución de plaquetas	86	9
Disminución de neutrófilos	89	52
Disminución de hemoglobina	45	8

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con D-Rd (N=65).

#### Monoterapia

La seguridad de DARZALEX® SC como monoterapia se evaluó en COLUMBA (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario”). Los pacientes recibieron 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea o 16 mg/kg de daratumumab administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Entre los pacientes que recibieron DARZALEX® SC, el 37% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 1% estuvieron expuestos durante más de un año.

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

Se produjo la interrupción permanente debido a una reacción adversa en el 10% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de DARZALEX® SC en más de 2 pacientes fueron trombocitopenia e hipercalcemia.

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 26 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en el >5% de los pacientes incluyeron trombocitopenia.

La reacción adversa más frecuente ( $\geq 20\%$ ) fue infección de las vías respiratorias superiores.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

En la Tabla 10, se resumen las reacciones adversas en COLUMBA.

**Tabla 10: Reacciones adversas (≥10 %) en pacientes que recibieron DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en COLUMBA**

Reacción adversa	DARZALEX® SC (N=260)		Daratumumab intravenoso (N=258)	
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	24	1 <sup>#</sup>	22	1 <sup>#</sup>
Neumonía <sup>b</sup>	8	5	10	6 <sup>@</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	15	1 <sup>#</sup>	11	0,4 <sup>#</sup>
Náuseas	8	0,4 <sup>#</sup>	11	0,4 <sup>#</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	15	1 <sup>#</sup>	16	2 <sup>#</sup>
Reacciones a la infusión <sup>d</sup>	13	2 <sup>#</sup>	34	5 <sup>#</sup>
Pirexia	13	0	13	1 <sup>#</sup>
Escalofríos	6	0,4 <sup>#</sup>	12	1 <sup>#</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor de espalda	10	2 <sup>#</sup>	12	3 <sup>#</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Tos <sup>e</sup>	9	1 <sup>#</sup>	14	0
Disnea <sup>f</sup>	6	1 <sup>#</sup>	11	1 <sup>#</sup>

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, infección por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis e infección de las vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y neumonía.

<sup>c</sup> La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>d</sup> Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores como relacionados con la infusión.

<sup>e</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

<sup>f</sup> La disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de Grado 3.

<sup>@</sup> Se presentaron reacciones adversas de Grado 5.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <10% en pacientes que recibieron DARZALEX® SC incluyen las siguientes:

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** reacción en el lugar de la inyección, edema periférico
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético en el pecho, espasmos musculares
- **Trastornos gastrointestinales:** estreñimiento, vómitos, dolor abdominal
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** disminución del apetito, hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación
- **Trastornos psiquiátricos:** insomnio
- **Trastornos vasculares:** hipertensión, hipotensión
- **Trastornos del sistema nervioso:** mareos, neuropatía sensorial periférica, parestesia

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

- **Infecciones:** bronquitis, influenza, infección de las vías urinarias, herpes zóster, septicemia, reactivación del virus de la hepatitis B
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** prurito, erupción
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** edema pulmonar

En la Tabla 11, se resumen las alteraciones en los análisis de laboratorio en COLUMBA.

**Tabla 11: Alteraciones en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en COLUMBA**

Alteraciones en los análisis de laboratorio	DARZALEX® SC <sup>a</sup>		Daratumumab intravenoso <sup>a</sup>	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)
Disminución de leucocitos	65	19	57	14
Disminución de linfocitos	59	36	56	36
Disminución de neutrófilos	55	19	43	11
Disminución de plaquetas	43	16	45	14
Disminución de hemoglobina	42	14	39	16

<sup>a</sup> El denominador se basa en la población de seguridad tratada con DARZALEX® SC (N=260) y daratumumab intravenoso (N=258).

#### Amiloidosis de cadenas ligeras

*En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona*

La seguridad de DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) se evaluó en ANDROMEDA (ver “Estudios clínicos, Mieloma múltiple recidivante/refractario”). Los pacientes recibieron 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años. Entre los pacientes que recibieron D-VCd, el 74% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 32% estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd. Las reacciones adversas serias en al menos 5% de los pacientes del grupo D-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%).

Se produjo la interrupción permanente de DARZALEX® SC debido a una reacción adversa en el 5% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de DARZALEX® SC en más de un paciente fueron neumonía, sepsis e insuficiencia cardíaca.

Se produjeron interrupciones de la dosificación (definidas como retrasos de la dosis o dosis omitidas) debido a una reacción adversa en el 36 % de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en el >5 % de los pacientes incluyeron trombocitopenia, neutropenia, anemia y neumonía.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 63% de los pacientes que recibieron DARZALEX® SC. Las reacciones adversas que requirieron interrupciones de la dosificación en  $\geq 3\%$  de los pacientes incluyeron infección de las vías respiratorias superiores (9%), neumonía (6%), insuficiencia cardíaca (4%), fatiga (3%), herpes zóster (3%), disnea (3%) y neutropenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron infección de las vías respiratorias superiores, diarrea, edema periférico, estreñimiento, fatiga, neuropatía sensorial periférica, náuseas, insomnio, disnea y tos.

En la Tabla 12, se resumen las reacciones adversas en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con VCd en ANDROMEDA.

**Tabla 12: Reacciones adversas ( $\geq 10\%$ ) en pacientes con amiloidosis AL que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) con una diferencia de  $>5\%$  entre los grupos en comparación con VCd en ANDROMEDA**

Reacción adversa	D-VCd (N=67)		VCd (N=188)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 - 4 (%)
<b>Infecciones</b>				
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>	40	1 <sup>#</sup>	21	1 <sup>#</sup>
Neumonía <sup>b</sup>	15	10	9	5
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	36	6 <sup>#</sup>	30	4
Estreñimiento	34	2 <sup>#</sup>	29	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Neuropatía sensorial periférica	31	3 <sup>#</sup>	20	2 <sup>#</sup>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>				
Disnea <sup>c</sup>	26	4	20	4 <sup>#</sup>
Tos <sup>d</sup>	20	1 <sup>#</sup>	11	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Dolor de espalda	12	2 <sup>#</sup>	6	0
Artralgia	10	0	5	0
Espasmos musculares	10	1 <sup>#</sup>	5	0
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Arritmia <sup>e</sup>	11	4	5	2
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>				
Reacciones en el lugar de la inyección <sup>f</sup>	11	0	0	0

<sup>#</sup> Solo se presentaron reacciones adversas de Grado 3.

<sup>a</sup> La infección de las vías respiratorias superiores incluye laringitis, nasofaringitis, faringitis, infección por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección de las vías respiratorias superiores, infección bacteriana de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.

<sup>b</sup> La neumonía incluye infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica.

<sup>c</sup> La disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

<sup>d</sup> La tos incluye tos y tos productiva.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

<sup>e</sup> 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.

<sup>f</sup> Las reacciones en el lugar de la inyección incluye términos determinados por los investigadores que se relacionan con la inyección de daratumumab.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes no incluidas en la Tabla 12 y que ocurrieron en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) incluyen las siguientes:

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** erupción cutánea, prurito
- **Trastornos del sistema nervioso:** parestesia
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** reacciones a la infusión, escalofríos
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca <sup>a</sup>, paro cardíaco
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** hiperglucemia, hipocalcemia, deshidratación
- **Infecciones:** bronquitis, herpes zóster, sepsis, infección de las vías urinarias, influenza
- **Trastornos vasculares:** hipertensión
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor de pecho musculoesquelético
- **Trastornos gastrointestinales:** pancreatitis
- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** edema pulmonar

<sup>a</sup> Insuficiencia cardíaca incluye disfunción cardíaca, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardiovascular, disfunción diastólica, edema pulmonar, y disfunción ventricular izquierda que ocurrieron en 11 % de los pacientes.

En la Tabla 13, se resumen las alteraciones en los análisis de laboratorio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con VCd en ANDROMEDA.

**Tabla 13: Alteraciones en los análisis hematológicos de laboratorio seleccionados, que empeoraron con respecto al inicio en pacientes que recibieron DARZALEX® SC con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona (D-VCd) en ANDROMEDA**

Alteraciones en los análisis de laboratorio	D-VCd		VCd	
	Todos los grados (%)	Grados 3 a 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 a 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 la cantidad de pacientes con un valor de laboratorio inicial y posterior al inicial para cada prueba de laboratorio, N = 188 para D-VCd y N = 186 para VCd.

#### *Reacciones cardíacas adversas en amiloidosis de cadenas ligeras (AL)*

Entre los pacientes que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd, el 72% de los pacientes tuvieron un compromiso cardíaco inicial con Estadio Mayo I (3%), Estadio II (46%) y Estadio III (51%). Los trastornos cardíacos serios ocurrieron en el 16% de los pacientes (8% de los pacientes con Estadio Mayo I y II y 28% de los pacientes con Estadio III). Los trastornos cardíacos serios en >2% de los pacientes incluyeron insuficiencia cardíaca (8%), paro cardíaco

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

(4%) y arritmia (4%). Los trastornos cardíacos mortales ocurrieron en el 10% de los pacientes (5% de pacientes con Estadio Mayo I y II y 19% con Estadio III) que recibieron DARZALEX® SC en combinación con VCd. Los trastornos cardíacos mortales que ocurrieron en más de un paciente del grupo D-VCd incluyeron paro cardíaco (4%), muerte súbita (3%) e insuficiencia cardíaca (3%).

## **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos (incluso anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, el momento de la toma de muestras, las medicaciones concomitantes y las enfermedades subyacentes. Debido a estos motivos, podría ser engañoso comparar la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios, o a otros productos de daratumumab u otros productos de hialuronidasa.

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado, menos del 1% de 633 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-daratumumab emergentes del tratamiento.

En pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis de cadenas ligeras (AL) que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia o como parte de un tratamiento combinado, el 7% de 628 pacientes desarrollaron anticuerpos anti-rHuPH20 emergentes del tratamiento. Los anticuerpos anti-rHuPH20 no parecieron afectar la exposición a daratumumab. Ninguno de los pacientes que tuvieron un resultado positivo de anticuerpos anti-rHuPH20 tuvo un resultado positivo de anticuerpos neutralizantes.

## **Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con el uso posterior a la comercialización de daratumumab. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

*Sistema inmunitario:* Reacción anafiláctica

*Gastrointestinales:* Pancreatitis

*Infecciones:* Citomegalovirus, Listeriosis

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

### **Efectos de daratumumab en pruebas de laboratorio**

#### Interferencia con pruebas de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo detección de anticuerpos y pruebas cruzadas. Los métodos de mitigación de interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la adhesión a daratumumab o el genotipo. Dado que el

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

sistema de grupo sanguíneo Kell es también susceptible al tratamiento con DTT, las unidades K-negativas deben proveerse luego de descartar o identificar aloanticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Si se requiere una transfusión de emergencia, pueden administrarse glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin pruebas cruzadas, según las prácticas de bancos de sangre locales.

#### Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede detectarse en ensayos de electroforesis de proteínas en suero (SPE) y ensayos de inmunofijación (IFE) utilizados para el monitoreo de inmunoglobulinas monoclonales de la enfermedad (proteína M). Esto puede producir resultados falso positivos en los ensayos SPE e IFE en pacientes con proteína de mieloma de tipo IgG kappa e influir en la evaluación inicial de las respuestas completas según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes tratados con DARZALEX® SC con muy buena respuesta parcial persistente, donde se sospecha interferencia con daratumumab, considerar utilizar un ensayo de IFE específico para daratumumab validado para distinguir daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente, a fin de facilitar la determinación de una respuesta completa.

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### Embarazo

#### Resumen de riesgos

DARZALEX® SC puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La evaluación de los riesgos asociados a productos con daratumumab se basa en el mecanismo de acción y en los datos de modelos de animales knockout con antígeno CD38 diana (ver “Datos”). No se dispone de datos sobre el uso de DARZALEX® SC en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. No se han realizado estudios de reproducción en animales.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y el del 15% al 20%, respectivamente.

La combinación de DARZALEX® SC con lenalidomida o talidomida está contraindicada en mujeres embarazadas debido a que la lenalidomida y talidomida pueden causar defectos congénitos y muerte del nonato. Consultar la información de prescripción de lenalidomida y talidomida sobre el uso durante el embarazo.

#### Consideraciones clínicas

##### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

Los anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) son transferidos a través de la placenta. Basado en su mecanismo de acción, DARZALEX® SC puede causar depleción de células inmunitarias fetales CD38 positivas y disminución de la densidad ósea. Se debe

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

posponer la administración de vacunas vivas a neonatos y lactantes expuestos a DARZALEX® SC en el útero hasta completar una evaluación hematológica.

### Datos

#### *Datos en animales*

DARZALEX® SC para inyección subcutánea contiene daratumumab y hialuronidasa. Los ratones modificados genéticamente para eliminar toda la expresión de CD38 (ratones con el gen CD38 inactivado) presentaron una reducción de la densidad ósea al nacer que se recuperó a los 5 meses de edad. Los datos de estudios que utilizan modelos animales con el gen CD38 inactivado también sugieren la implicación del CD38 en la regulación de las respuestas inmunitarias humorales (ratones), la tolerancia inmunitaria maternofetal (ratones) y el desarrollo embrionario temprano (ranas).

No se detectó exposición sistémica a hialuronidasa en monos a los que se les administraron 22000 U/kg por vía subcutánea (una dosis 12 veces superior a la dosis humana), y no hubo efectos en el desarrollo embriofetal en hembras de ratón preñadas a las que se les administraron 330000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea diariamente durante la organogénesis, que es una dosis 45 veces superior a la dosis humana.

No hubo efectos en el desarrollo prenatal ni posnatal durante la madurez sexual en las crías de ratones tratados diariamente desde la implantación durante la lactancia con 990000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es una dosis 134 veces superior a las dosis humanas.

### **Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No se dispone de información sobre la presencia de daratumumab e hialuronidasa en la leche humana, los efectos sobre los lactantes ni los efectos sobre la producción de leche. Se sabe que la inmunoglobulina G materna está presente en la leche humana. Los datos publicados sugieren que los anticuerpos presentes en la leche materna no ingresan en la circulación de los neonatos y lactantes en cantidades significativas. Debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes cuando se administra DARZALEX® SC con lenalidomida o talidomida y dexametasona, informar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con DARZALEX® SC. Consultar la información de prescripción de lenalidomida y talidomida para obtener más detalles.

### Datos

#### *Datos en animales*

No se detectó exposición sistémica a hialuronidasa en monos a los que se les administraron 22000 U/kg por vía subcutánea (una dosis 12 veces superior a la dosis humana), y no hubo efectos en el desarrollo posnatal durante la madurez sexual en las crías de ratón tratadas diariamente durante la lactancia con 990000 U/kg de hialuronidasa por vía subcutánea, que es una dosis 134 veces superior a las dosis humanas.

### **Hombres y mujeres en edad fértil**

DARZALEX® SC puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo”).

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

### Pruebas de embarazo

En el caso de combinar DARZALEX® SC con lenalidomida o talidomida, consultar el prospecto de lenalidomida o talidomida para conocer los requisitos de pruebas de embarazo antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil.

### Anticoncepción

Aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con DARZALEX® SC y durante 3 meses después de la última dosis. Además, consultar el prospecto de lenalidomida o talidomida para conocer las recomendaciones adicionales sobre anticoncepción.

### **Uso pediátrico**

No se han establecido la seguridad y eficacia de DARZALEX® SC en pacientes pediátricos.

### **Uso geriátrico**

De los 291 pacientes que recibieron DARZALEX® SC como monoterapia para el mieloma múltiple recidivante y refractario, el 37% tenía entre 65 y <75 años de edad y el 19% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad de DARZALEX® SC entre pacientes  $\geq 65$  años de edad y pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 5\%$ ) en pacientes  $\geq 65$  años de edad incluyeron infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias, mareos, tos, disnea, diarrea, náuseas, fatiga y edema periférico. Las reacciones adversas serias que se produjeron con mayor frecuencia (diferencia  $\geq 2\%$ ) en pacientes  $\geq 65$  años de edad incluyeron neumonía.

Los estudios clínicos de DARZALEX® SC como parte de un tratamiento combinado para pacientes con mieloma múltiple no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 193 pacientes que recibieron DARZALEX® SC como parte de un tratamiento combinado para amiloidosis de cadenas ligeras (AL), el 35% tenía de 65 a <75 años de edad y el 10% tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de DARZALEX® SC como parte de un tratamiento combinado para pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) no incluyeron cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes  $\geq 65$  años de edad 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 (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”).

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

### **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

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

No se realizaron estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad ni fertilidad para la hialuronidasa recombinante humana. No hubo efectos sobre la función y los tejidos reproductivos, y no se observó exposición sistémica de la hialuronidasa en monos a los que se les administraron 22000 U/kg/semana por vía subcutánea (12 veces superior a la dosis humana) durante 39 semanas. Como la hialuronidasa es una forma recombinante de la hialuronidasa humana endógena, no se espera carcinogenicidad, mutagénesis ni efectos sobre la fertilidad.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Mieloma múltiple recientemente diagnosticado

#### En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

La eficacia de DARZALEX® SC con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto, multicohorte. Se requirió que los pacientes elegibles tuvieran un diagnóstico reciente de mieloma múltiple y que no fueran aptos para trasplante. Los pacientes recibieron 1800 mg/3.000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 6, una vez cada 3 semanas desde la semana 7 hasta la 54, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 55 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable; 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib por vía subcutánea dos veces por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 para el primer ciclo de 6 semanas (Ciclo 1; 8 dosis), seguido de una vez por semana en las semanas 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas (Ciclos 2 a 9; 4 dosis por ciclo); y 9 mg/m<sup>2</sup> de melfalán y 60 mg/m<sup>2</sup> de prednisona por vía oral los días 1 a 4 de los nueve ciclos de 6 semanas (Ciclos 1 a 9). El principal criterio de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta global (ORR).

En total, 67 pacientes recibieron DARZALEX® SC con VMP. La mediana de la edad fue de 75 años (intervalo: 66 a 86); el 46% eran hombres; el 69% eran blancos, el 8% eran asiáticos y el 2% eran negros o afroamericanos; y el 33% tenían enfermedad en estadio I del Sistema de Estadificación Internacional (ISS), el 45% tenían enfermedad en estadio II del ISS y el 22% tenían enfermedad en estadio III del ISS.

En la Tabla 15, se resumen los resultados de eficacia

**Tabla 15: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron D-VMP**

	<b>D-VMP (N=67)</b>
Tasa de respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	59 (88%)
IC del 95 % (%)	(78%, 95%)
Respuesta completa estricta (sCR)	5 (8%)
Respuesta completa (CR)	7 (10%)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	31 (46%)
Respuesta parcial (PR)	16 (24%)

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> En función de los pacientes tratados

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

## Mieloma múltiple recidivante/refractario

### En combinación con lenalidomida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) se evaluó en una cohorte de grupo único de PLEIADES (NCT03412565), un ensayo abierto, multicohorte. Los pacientes recibieron 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable con 25 mg de lenalidomida una vez al día por vía oral los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días; y 40 mg de dexametasona por semana (o una dosis reducida de 20 mg por semana) para pacientes >75 años o con índice de masa corporal [IMC] <18,5). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la ORR.

En total, 65 pacientes recibieron DARZALEX® SC con Rd. La mediana de la edad fue de 69 años (intervalo: 33 a 82); el 69% eran hombres; el 69% eran blancos y el 3% eran negros o afroamericanos; y el 42% tenían enfermedad en estadio I del ISS, el 30 % tenían enfermedad en estadio II del ISS y el 28% tenían enfermedad en estadio III del ISS. Los pacientes habían recibido una mediana de 1 línea de tratamiento previo. En total, el 52% de los pacientes tenía un trasplante autólogo de células madre (ASCT) previo; el 95% de los pacientes recibió un IP previo; el 59% recibió un agente inmunomodulador previo, incluido el 22% que recibió lenalidomida previa; y el 54% de los pacientes recibió tanto un IP previo como un inmunomodulador.

En la Tabla 16, se resumen los resultados de eficacia.

**Tabla 16: Resultados de eficacia de PLEIADES en pacientes que recibieron D-Rd**

	<b>D-Rd (N=65)</b>
Tasa de respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	59 (91%)
IC del 95 % (%)	(81%, 97%)
Respuesta completa estricta (sCR)	4 (6%)
Respuesta completa (CR)	8 (12%)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	30 (46%)
Respuesta parcial (PR)	17 (26%)

IC = intervalo de confianza

<sup>a</sup> En función de los pacientes tratados

### Monoterapia

La eficacia de DARZALEX® SC como monoterapia se evaluó en COLUMBA (NCT03277105), un estudio abierto, aleatorizado y de no inferioridad. Los pacientes elegibles debían tener mieloma múltiple recidivante o refractario y haber recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador, o ser doblemente refractarios a un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir DARZALEX® SC (1800 mg/30000 unidades) administrado por vía subcutánea o 16 mg/kg de daratumumab administrado por vía intravenosa; cada uno administrado una vez por semana desde la semana 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde la semana 9 hasta la 24, y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta una toxicidad inaceptable o la progresión de la enfermedad. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la ORR según los criterios de respuesta del IMWG y la C<sub>valle</sub> máxima antes de la dosis el día 1 del Ciclo 3 (ver “Propiedades farmacológicas,

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

Farmacocinética”). La aleatorización se estratificó por peso corporal, tipo de mieloma y cantidad de líneas de tratamiento previas.

Se aleatorizó a un total de 522 pacientes: 263 al grupo de DARZALEX® SC y 259 al grupo de daratumumab intravenoso. La mediana de la edad fue de 67 años (intervalo: 33 a 92); el 55% eran hombres; y el 78 % eran blancos, el 14 % eran asiáticos y el 3 % eran negros o afroamericanos. La mediana del peso fue de 73 kg (intervalo: 29 a 138). Los pacientes habían recibido una mediana de 4 líneas de tratamiento previas. En total, el 51% de los pacientes tenía un ASCT previo; el 100% de los pacientes recibió tanto un IP como un agente inmunomodulador. El 49% de los pacientes eran refractarios tanto a un IP como a un agente inmunomodulador. El 82% de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento sistémico previo.

Los resultados muestran que la administración de 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC por vía subcutánea no es inferior a la administración de 16 mg/kg de daratumumab por vía intravenosa en términos de ORR y concentración valle máxima (ver “Propiedades farmacológicas, Farmacocinética”). La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 5,6 meses en el grupo de DARZALEX® SC y de 6,1 meses en el grupo de daratumumab intravenoso. Los resultados ORR se proporcionan en la Tabla 17.

**Tabla 17: Resultados de eficacia de COLUMBA**

	<b>DARZALEX® SC (N = 263)</b>	<b>Daratumumab intravenoso (N = 259)</b>
Respuesta global (sCR+CR+VGPR+PR), n (%) <sup>a</sup>	108 (41%)	96 (37%)
IC del 95 % (%)	(35%, 47%)	(31%, 43%)
Cociente de tasas de respuesta (IC del 95 %)		1,11 (0,89, 1,37)
CR o mejor, n (%)	5 (1,9%)	7 (2,7%)
Muy buena respuesta parcial (VGPR)	45 (17%)	37 (14%)
Respuesta parcial (PR)	58 (22%)	52 (20%)

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

### **Amiloidosis de cadenas ligeras**

#### En combinación con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona

La eficacia de DARZALEX® SC con VCd se evaluó en ANDROMEDA (NCT03201965), un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con activo. Se requirió que los pacientes elegibles tuvieran amiloidosis de cadenas ligeras (AL) recientemente diagnosticada con al menos un órgano afectado, enfermedad hematológica mensurable, Estadio cardíaco I-IIIa (basado en la Modificación Europea de Estadio cardíaco de Mayo 2004) y Clase I-IIIa según la NYHA. Se excluyó a los pacientes con Clase IIIB y IV de la NYHA. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib administrado por vía subcutánea, 300 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (dosis máxima de 500 mg) administrada por vía oral o intravenosa, y 40 mg de dexametasona (o una dosis reducida de 20 mg para pacientes >70 años de edad o índice de masa corporal <18,5 o que tienen hipervolemia, diabetes mellitus mal controlada o intolerancia previa a tratamiento con esteroides) administrada por vía oral o intravenosa los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días con o sin 1800 mg/30000 unidades de DARZALEX® SC administrado por vía subcutánea una vez por semana desde las semanas 1 hasta la 8, una vez cada 2 semanas desde las semanas 9 a 24 y una vez cada 4 semanas a partir de la semana 25 hasta progresión de la enfermedad o un máximo de dos años. Cuando DARZALEX® SC y

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

dexametasona se administraron el mismo día, se administraron 20 mg de dexametasona antes que DARZALEX® SC y, en caso de corresponder, la dosis restante de dexametasona se administró después de DARZALEX® SC. El principal criterio de valoración de la eficacia fue la tasa de respuesta completa hematológica (HemCR) confirmada basada en los Criterios de Consenso según fueran determinados por el Comité de Revisión Independiente (inmunofijación negativa en suero y orina, disminución del nivel de implicación de cadenas ligeras libres a menos del límite superior del normal y cociente normal de cadenas ligeras libres). La aleatorización se estratificó por países con Estadio Cardíaco (Modificación Europea de Estadio Cardíaco de Mayo 2004) que típicamente 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 para recibir D-VCd y 193 para recibir VCd. La mediana de edad de los pacientes fue 64 años (intervalo: 34 a 87 años); 58% eran hombres; 76% blancos, 17% asiáticos y 3% negros o afroamericanos; el 23% tenían amiloidosis de cadenas ligeras (AL) Estadio Cardíaco I, 40 % tenían Estadio II y el 37% tenían Estadio IIIA. La mediana de cantidad de órganos involucrados fue 2 (intervalo: 1-6) y el 66% de los pacientes tenían 2 o más órganos involucrados. La implicación de órganos vitales fue: cardíacos 71%, renales 59% y hepáticos 8%. La mayoría (79%) de los pacientes tenía enfermedad de cadenas ligeras libres lambda.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 18.

**Tabla 18: Resultados de eficacia de ANDROMEDA <sup>a</sup>**

	<b>D-VCd (n=195)</b>	<b>VCd (n=193)</b>
Respuesta hematológica completa (HemCR), n (%)	82 (42%)	26 (13%)
Valor p <sup>b</sup>	<0,0001	
Muy buena respuesta parcial (VGPR), n (%)	71 (36%)	69 (36%)
Respuesta parcial (PR), n (%)	26 (13%)	53 (27%)
VGPR hematológica o mejor (HemCR + VGPR), n (%)	153 (78%)	95 (49%)
Supervivencia libre de progresión de deterioro de órganos importantes <sup>c</sup> , Cociente de riesgos instantáneos con IC del 95%	0,58 (0,37, 0,92)	

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

VCd=bortezomib-ciclofosfamida-

dexametasona

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

<sup>b</sup> Valor p de la prueba de Chi cuadrado de Cochran Mantel-Haensze

<sup>c</sup> Supervivencia libre de progresión de deterioro de órganos importantes definida como progresión hematológica, deterioro de órganos principales (cardíacos o renales) o muerte

La mediana de tiempo para HemCR fue de 59 días (intervalo: 8 a 299 días) en el grupo de D-VCd y de 59 días (intervalo: 16 a 340 días) en el brazo de VCd. La mediana de tiempo para VGPR o mejor fue de 17 días (intervalo: 5 a 336 días) en el grupo de D-VCd y de 25 días (intervalo: 8 a 171 días) en el grupo de VCd. La mediana de duración de HemCR no se había alcanzado en ninguno de los grupos.

La mediana de seguimiento para el estudio es de 11,4 meses. Los datos de supervivencia global (OS) no se encontraban vencidos. Se observó un total de 56 muertes [N=27 (13,8%) grupo de D-VCd vs. N=29 (15%) grupo de VCd].

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

## **PRESENTACIÓN**

DARZALEX® SC (daratumumab) inyección es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo suministrada como 1 frasco de dosis única que contiene 1800 mg de daratumumab en 15 ml.

## **CONSERVACIÓN**

Almacenar entre 2°C y 8°C. No agitar. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

## **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Aconsejar al paciente que lea la Información para el paciente aprobada.

### Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración

Aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata ante cualquiera de los siguientes signos y síntomas de reacciones sistémicas relacionadas con la administración: picazón, secreción nasal o nariz tapada; escalofríos, náuseas, irritación de garganta, tos, dolor de cabeza, falta de aire o dificultad para respirar (ver “Advertencias y precauciones, Hipersensibilidad y otras reacciones a la administración”).

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

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan fiebre (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad cardíaca en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras”).

### Neutropenia

Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan fiebre (ver “Advertencias y precauciones, Neutropenia”).

### Trombocitopenia

Aconsejar los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan moretones o sangrado (ver “Advertencias y precauciones, Trombocitopenia”).

### Toxicidad embriofetal

Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo confirmado

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

o sospechado (ver “Advertencias y precauciones, Toxicidad embriofetal”, “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Hombres y mujeres en edad fértil”).

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con DARZALEX® SC y durante al menos 3 meses después de la última dosis (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Hombres y mujeres en edad fértil”).

Informar a las pacientes que la lenalidomida y talidomida pueden causar daño fetal y que tiene requisitos específicos en cuanto al uso de anticonceptivos, pruebas de embarazo, donación de sangre y esperma, y transmisión en el esperma (ver “Uso en poblaciones específicas, Embarazo” y “Uso en poblaciones específicas, Hombres y mujeres en edad fértil”).

#### Interferencia con los análisis de laboratorio

Aconsejar a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica, incluido el personal de los centros de transfusión de sangre, que están tomando DARZALEX® SC en caso de una transfusión planificada (ver “Advertencias y precauciones, Interferencia con pruebas serológicas”).

Informar a los pacientes que DARZALEX® SC pueda afectar los resultados de algunas pruebas que se usan para determinar la respuesta completa en algunos pacientes, y que puede ser necesario realizar pruebas adicionales para evaluar la respuesta (ver “Advertencias y precauciones, Interferencia con la determinación de la respuesta completa”).

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Aconsejar 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® SC podría hacer que el virus de la hepatitis B se vuelva a activa (Ver “Reacciones adversas, Experiencia en ensayos clínicos”).

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

Elaborado y acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

#### **Centro de Atención al Cliente**

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

**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca registrada

#### **Fecha de última revisión:**

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PI\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO DARZALEX SC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.18 15:28:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.18 15:28:39 -03:00

**DARZALEX® SC**  
**DARATUMUMAB 1800 mg/15 ml**  
**Solución inyectable**

Vía subcutánea  
Industria suiza

Venta bajo receta archivada

DARZALEX® SC se puede utilizar con otros medicamentos llamados lenalidomida o talidomida y dexametasona. También debe leer la información de prescripción que viene con la lenalidomida o talidomida si usa DARZALEX® SC con lenalidomida o talidomida. Puede pedir información sobre la dexametasona a su proveedor de atención médica.

**¿Qué es DARZALEX® SC?**

DARZALEX® SC es un medicamento de venta bajo receta utilizado para tratar adultos con mieloma múltiple:

- En combinación con los medicamentos bortezomib, melfalán y prednisona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que emplea las propias células madre (trasplante autólogo de células madre).
- En combinación con los medicamentos lenalidomida y dexametasona en personas con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no pueden recibir un tipo de trasplante de células madre que emplea las propias células madre (trasplante autólogo de células madre) y en personas cuyo mieloma múltiple ha regresado o no ha respondido al tratamiento, que han recibido al menos un medicamento previo para tratar el mieloma múltiple.
- En combinación con los medicamentos bortezomib, talidomida y dexametasona en personas recientemente diagnosticadas que son elegibles para recibir un tipo de trasplante de células madre que utiliza sus mismas células madre (trasplante autólogo de células madre)
- En combinación con los medicamentos bortezomib y dexametasona, en personas que han recibido al menos un medicamento previo para tratar el mieloma múltiple.
- Solo en personas que recibieron al menos tres medicamentos previos, incluido un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador, o en personas que no tuvieron respuesta a un inhibidor de proteasoma y un agente inmunomodulador.

DARZALEX® SC es un medicamento de venta bajo receta que también se utiliza en combinación con los medicamentos bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) recientemente diagnosticada.

Se desconoce si DARZALEX® SC es seguro y efectivo en niños.

**No debe recibir DARZALEX® SC** si tiene antecedentes de reacción alérgica grave a daratumumab o a cualquiera de los ingredientes de DARZALEX® SC. Consultar la lista completa de ingredientes de DARZALEX® SC al final de este folleto.

**Antes de recibir DARZALEX® SC, infórmele a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si usted:**

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PIL\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

- Tiene antecedentes de problemas respiratorios
- Ha tenido culebrilla (herpes zóster)
- Ha tenido alguna vez o podría tener actualmente una infección de hepatitis B, ya que DARZALEX® SC podría causar que el virus de la hepatitis B se active nuevamente. Su médico lo examinará en busca de signos de esta infección antes, durante y durante algún tiempo después del tratamiento con DARZALEX® SC. Informe a su médico de inmediato si empeora el cansancio o la coloración amarillenta en la piel o en la parte blanca de los ojos.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. DARZALEX® SC puede dañar a su bebé por nacer. Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o piensa que puede estar embarazada durante el tratamiento con DARZALEX® SC.
  - Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de haber tomado la última dosis de DARZALEX® SC. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos que pueda utilizar durante este periodo.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si DARZALEX® SC pasa a la leche materna.

**Antes de recibir DARZALEX® SC para amiloidosis de cadenas ligeras (AL), infórmele a su médico si tiene antecedentes de problemas cardíacos.** DARZALEX® SC no se debe utilizar en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) con enfermedad cardíaca altamente avanzada fuera de ensayos clínicos.

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que está tomando,** incluidos medicamentos de venta bajo receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

### ¿Cómo recibiré DARZALEX® SC?

- DARZALEX® SC puede administrarse solo o con otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.
- Su médico le administrará DARZALEX® SC mediante una inyección debajo de la piel, en la zona del estómago (abdomen).
- DARZALEX® SC se inyecta durante 3 a 5 minutos.
- Su médico decidirá el tiempo las dosis, así como también la cantidad de tratamientos que recibirá.
- Su médico le administrará medicamentos antes de cada dosis de DARZALEX® SC y después de cada dosis de DARZALEX® SC para ayudar a reducir el riesgo de reacciones alérgicas serias y de otras reacciones causadas por la liberación de determinadas sustancias por parte de su cuerpo (sistémicas).
- Si falta a alguna cita con su médico, llámelo lo antes posible para reprogramarla.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de DARZALEX® SC?

**DARZALEX® SC puede causar reacciones serias, incluyendo:**

- **Reacciones alérgicas serias y otras reacciones graves relacionadas con la inyección.** Con DARZALEX® SC, pueden producirse reacciones alérgicas graves y reacciones causadas por la liberación de determinadas sustancias por parte del cuerpo

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PIL\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

(sistémicas) que pueden provocar la muerte. Informe a su médico o solicite ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas durante o después de una inyección de DARZALEX® SC.

- Falta de aire o dificultad para respirar
  - Mareos o vahídos (hipotensión)
  - Tos
  - Sibilancias
  - Latidos cardíacos más rápidos de lo habitual
  - Niveles bajos de oxígeno en sangre (hipoxia)
  - Opresión en la garganta
  - Moqueo o congestión nasal
  - Dolor de cabeza
  - Picazón
  - Presión arterial alta
  - Náuseas
  - Vómitos
  - Escalofríos
  - Fiebre
  - Dolor en el pecho
- **Reacciones en el lugar de la inyección.** DARZALEX® SC puede producir reacciones cutáneas en el lugar de la inyección o cerca de este (locales), incluidas reacciones en el lugar de la inyección. Los síntomas en el lugar de la inyección pueden incluir picazón, hinchazón, moretones, dolor, erupción, sangrado o enrojecimiento de la piel. Estas reacciones a veces se producen más de 24 horas después de una inyección de DARZALEX® SC
  - **Disminuciones en los recuentos sanguíneos.** DARZALEX® SC puede disminuir los recuentos de glóbulos blancos que ayudan a combatir infecciones y las células sanguíneas llamadas plaquetas que ayudan a la coagulación. Su médico controlará sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con DARZALEX® SC. Infórmele a su médico si presenta fiebre o signos de hematomas o sangrado.
  - **Cambios en análisis de sangre.** DARZALEX® SC puede afectar los resultados de análisis sanguíneos para determinar su tipo de sangre. Estos cambios pueden durar por hasta 6 meses luego de la última dosis de DARZALEX® SC. Su médico le realizará análisis de sangre para determinar su tipo de sangre antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC. **Dígales a todos sus médicos que está bajo tratamiento con DARZALEX® SC antes de recibir transfusiones de sangre.**
  - **Problemas cardíacos en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL).** Han ocurrido problemas cardíacos, en algunos casos mortales. Su médico lo controlará de cerca durante el tratamiento con DARZALEX® SC. Llame inmediatamente a su médico si presenta algunos de los siguientes síntomas: dolor de pecho, sensación de desmayo, piernas hinchadas, falta de aire o ritmo cardíaco anormal.

**Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX® SC cuando se usa solo incluyen síntomas similares a los del resfrío (infección de las vías respiratorias superiores).**

**Los efectos secundarios más frecuentes de DARZALEX® SC usado en el tratamiento combinado incluyen los siguientes**

- Cansancio
- Náuseas

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PIL\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

- Diarrea
- Falta de aire
- Problemas para dormir
- Fiebre
- Tos
- Espasmos musculares
- Dolor de espalda
- Vómitos
- Síntomas similares a los del resfrío (infección de las vías respiratoria superiores)
- Lesión nerviosa que provoca hormigueo, entumecimiento o dolor
- Estreñimiento
- Infección pulmonar (neumonía)
- Inflamación de manos, tobillos o pies

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de DARZALEX® SC.

Llame a su médico para asesorarse sobre los efectos secundarios.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **Información general sobre el uso seguro y efectivo de DARZALEX® SC**

A veces, los medicamentos se recetan para fines diferentes de aquellos mencionados en el folleto de información para el paciente. Puede pedirle a su médico o farmacéutico información sobre DARZALEX® SC que está redactada para profesionales sanitarios.

### **¿Cuáles son los ingredientes de DARZALEX® SC?**

**Principio activo:** daratumumab

**Excipientes:** hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, sorbitol, L-metionina, polisorbato 20, agua para inyectable,

### **Composición**

Cada frasco ampolla de dosis única de 15 ml contiene: Daratumumab 1800 mg.

### **Presentación**

DARZALEX® SC® (daratumumab) inyección es una solución estéril, sin conservantes, de incolora a amarilla y de transparente a opalescente para uso subcutáneo suministrada como 1 frasco de dosis única que contiene 1800 mg de daratumumab en 15 ml.

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PIL\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es

## Conservación

Almacenar entre 2°C y 8°C. No agitar. No congelar. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>*

*o*

*llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado y acondicionado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.  
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:  
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

### Centro de Atención al Cliente

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

**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca registrada

### Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: MPG

QC: ALR

HA approval date:

AR\_DARAsc\_INJ\_PIL\_USPI Mar-21\_V2.0+D\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE DARZALEX SC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.07.18 15:30:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.07.18 15:30:07 -03:00