República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2314-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 7 de Diciembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002327-18-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002327-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 30 Y 60 mg; aprobada por Certificado N° 57.371.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud 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:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 30 Y 60 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-51263398-APN-DERM#ANMAT (30 mg); IF-2018-51263273-APN-DERM#ANMAT (60 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-51263523-

APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-51263628-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.371, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección

de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002327-18-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.12.07 16:16:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.07 16:16:11 -03'00'

272

AMGEN

TEXTO PARA CARTÓN DE KYPROLIS

Kyprolis®
Carfilzomib
polvo liofilizado para inyectable
30 mg/vial

Contiene 1 vial de un solo uso.

Solo para uso intravenoso.

Descartar la porción no utilizada

Venta bajo receta archivada

Cada vial contiene:
Carfilzomib.....30,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina...1500,00 mg
Ácido cítrico anhidro.....28,90 mg

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALACANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)
Beccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis- Farmacéutico.

Certificado N°: 57371

Elaborado: para Onyx Pharmaceuticals, Inc.
por: Patheon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834 USA
Estados Unidos de Norteamérica

Acondicionado en los Estados Unidos por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31 Km 24.6
Juncos, PR 00777, EE.UU.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

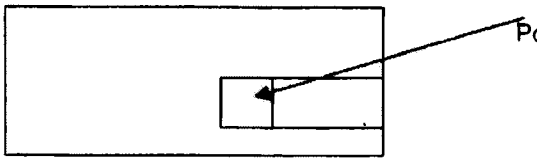
IF-2018-51263398-APN-DERM#ANMAT

AMGEN

273

Lote:
Vto:

(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KYPROLIS

Kyprolis®
Carfilzomib
polvo liofilizado para inyectable
30 mg/vial

Contiene 1 vial de un solo uso.
Descartar la porción no utilizada.
Solo para uso intravenoso.
Industria Norteamericana

Cada vial contiene:
Carfilzomib.....30,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....1500,00 mg
Ácido cítrico anhidro.....28,90 mg

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.
Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

E.M.A.M.S. Certificado N°: 57371

Venta bajo receta archivada

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
E. de las Carreras 2469 (B1643AVK) Beccar, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Silvina Gosis- Farmacéutico.

Elaborado: para Onyx Pharmaceuticals, Inc.
por: Patheon Manufacturing Services LLC Greenville, NC 27834 USA
Estados Unidos de Norteamérica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Gambaro
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51263898-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-51263398-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Octubre de 2018

Referencia: 2327-18-0 rotulos 30 mg kyprolis

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:24 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:25 -03'00'

AMGEN

TEXTO PARA CARTÓN DE KYPROLIS

Kyprolis®
Carfilzomib
polvo liofilizado para inyectable
60 mg/vial

Contiene 1 vial de un solo uso.

Solo para uso intravenoso

Descartar la porción no utilizada

Venta bajo receta archivada

Cada vial contiene:
Carfilzomib.....60,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....3000,00 mg
Ácido cítrico anhidro.....57,70 mg

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALACANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK)
Beccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Silvina Gosis- Farmacéutico.

Certificado N°: 57371

Elaborado: para Onyx Pharmaceuticals, Inc.
por: Patheon Manufacturing Services LLC
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834 USA
Estados Unidos de Norteamérica

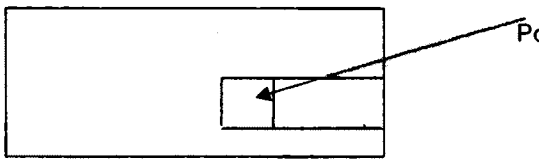
Acondicionado en los Estados Unidos por:
Amgen Manufacturing Limited
State Road 31 Km 24.6
Juncos, PR 00777, EE.UU.

IF-2018-51263273-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Director Técnico

AMGEN

Lote:
Vto:

(Código de producto perforado para reintegro de asistencia social y número de GTIN.)



Kyprolis 60 mg.
Polvo liofiliz. inyect . - 628455

TEXTO PARA ETIQUETA DEL VIAL KYPROLIS

Kyprolis®
Carfilzomib
polvo liofilizado para inyectable
60 mg/vial

Contiene 1 vial de un solo uso.
Descartar la porción no utilizada.
Solo para uso intravenoso.
Industria Norteamericana

Cada vial contiene:
Carfilzomib.....60,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....3000,00 mg
Ácido cítrico anhidro.....57,70 mg

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.
Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.

E.M.A.M.S. Certificado N°: 57371

Venta bajo receta archivada

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
E. de las Carreras 2469 (B1643AVK) Beccar. Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Silvina Gosis- Farmacéutico.

Elaborado: para Onyx Pharmaceuticals, Inc.
por: Patheon Manufacturing Services LLC Greenville, NC 27834 USA
Estados Unidos de Norteamérica

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

1-2018-5412263273-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-51263273-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Octubre de 2018

Referencia: 2327-18-0 rotulos 60 mg kyprolis

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:09 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:09 -03'00'

Kyprolis®
Carfilzomib
Polvo liofilizado para inyectable

Fabricado en los Estados Unidos | Venta bajo receta archivada

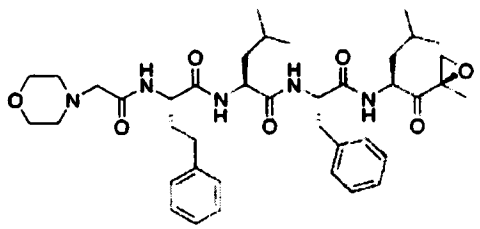
FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 30 mg contiene:
Carfilzomib..... **30,00 mg**
Sulfobutileter beta-ciclodextrina..... **1.500,00 mg**
Ácido cítrico anhidro..... **28,90 mg**
Hidróxido de sodio para el ajuste de pH (pH deseado de 3,5)

Cada vial de 60 mg contiene:
Carfilzomib..... 60.00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina..... 3.000.00 mg
Ácido cítrico anhidro..... 57.70 mg
Hidróxido de sodio para el ajuste de **pH (pH** deseado de 3.5)

DESCRIPCIÓN

Carfilzomib es un tetrapetidil epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoil)-2-feniletil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-4-fenilbutanamida)-4-metilpentanamida. Carfilzomib posee la siguiente estructura:



Carfilzomib es una sustancia cristalina con un peso molecular de 719,9. La fórmula molecular es $C_{40}H_{57}N_5O_7$. Carfilzomib es prácticamente insoluble en agua y muy poco soluble en condiciones ácidas.

KYPROLIS es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blancuzco y se encuentra disponible como un vial de dosis única de 30 mg o 60 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES

Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

- **KYPROLIS está indicado en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente que han recibido de una a tres líneas de terapia *[ver Estudios Clínicos]*.**

LABORATORIO 1800623-APN-DERM#ANMAT
Farm Sebastian Cembal
M.N 2500 M.P 19726
Co-Director Técnico

- KYPROLIS está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente que han recibido una o más líneas de terapia *[ver Estudios Clínicos]*.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteosoma 20S con terminal-N que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteosoma 26S. Carfilzomib tuvo actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células cancerosas sólidas o hematológicas. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en sangre y tejidos y retrasó el desarrollo de los tumores en modelos de mieloma múltiple, hematológicos y tumores sólidos.

Farmacodinamia

La administración de carfilzomib por vía intravenosa resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (*CT-L*) del proteosoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de carfilzomib ≥ 15 mg/m^2 con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron a una inhibición del ≥ 80% de la actividad *CT-L* del proteosoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de carfilzomib 20 mg/m^2 como agente único resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molécular 2 (*LMP2*) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo-1 (*MECL1*) de la proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación.

Farmacocinética

Los (CV%) C_{max} y ABC medias después de un infusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m^2 de carfilzomib fueron de 4.232 ng/mL (49%) y 379 ng•hr/mL (25%), respectivamente. Después de dosis repetidas de carfilzomib a 15 y 20 mg/m^2, la exposición sistémica (ABC) y la vida media fueron similares en los Días 1 y 15 ó 16 del Ciclo 1, lo cual sugiere que no hubo acumulación sistémica de carfilzomib.

Después de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m^2, el ABC (CV%) media de 948 ng•hr/mL (34%) fue aproximadamente el doble de lo observado después de una infusión de 2 a 10 minutos a una dosis de 27 mg/m^2 con una media (CV%) de 379 ng•hr/mL (25%). La (CV%) C_{max} media de 2.079 ng/mL (44%) seguida de una infusión de 30 minutos de una dosis de 56 mg/m^2 fue menor en comparación a la dosis de 27 mg/m^2 durante una infusión de 2 a 10 minutos con una media (CV%) de 4.232 ng/mL (49%).

A dosis entre 20 y 56 mg/m^2, hubo un incremento dependiente de la dosis en la exposición a cualquiera de las duraciones de infusión.

Distribución: El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 20 mg/m^2 de carfilzomib fue de 28 L. Cuando se analizó *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% en el rango de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo: Carfilzomib fue rápida y ampliamente metabolizado. Los metabolitos predominantes medidos en el plasma y orina humanos, y los generados *in vitro* por medio de hepatocitos humanos, fueron fragmentos de péptidos y el diol de carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

metabólicas. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del carfilzomib. No se conoce la existencia de actividad biológica en los metabolitos.

Eliminación: Luego de la administración por vía intravenosa de las dosis ≥ 15 mg/m^2, carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media ≤ 1 hora el Día 1 del Ciclo 1. El *clearance* sistémico se encontró dentro del rango de 151 a 263 L/hora y excedió al flujo de sangre hepática, lo que sugiere que carfilzomib fue eliminado, en su mayoría, por vía extrahepática. En 24 horas, aproximadamente 25% de la dosis administrada de carfilzomib fue excretada en la orina como metabolitos. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

Poblaciones Específicas

Edad, Género y Raza: No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de carfilzomib en función de la edad (35 a 88 años), género y raza.

Insuficiencia Hepática: La farmacocinética de carfilzomib fue estudiada en pacientes con neoplasias avanzadas recidivantes o progresivas con insuficiencia hepática crónica leve (bilirrubina > 1 a 1,5 × *ULN* o *AST* > *ULN*) o moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 × *ULN*) en relación con aquellos con función hepática normal.

Comparado a pacientes con función hepática normal, pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada tuvieron aproximadamente un ABC de carfilzomib 50% más alto. La farmacocinética de carfilzomib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 × *ULN* y cualquier *AST).*

Insuficiencia Renal: La farmacocinética de carfilzomib fue estudiada en pacientes con mieloma múltiple recidivante con función renal normal; insuficiencia renal leve, moderada y grave; y pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) que requieren hemodiálisis. Exposiciones de carfilzomib (ABC y C_{max}) en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave fueron muy similares aquellos con función renal normal. Relativo a pacientes con función renal normal, pacientes con ERFT en hemodiálisis mostraban un ABC de carfilzomib 33% más alto. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.

Interacciones Medicamentosas: Carfilzomib es metabolizado primariamente a través de las actividades de las peptidasas y epóxido hidrolasas y, como resultado, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores de citocromo P450. No se espera que carfilzomib influencie la exposición de otros fármacos.

Citocromo P450: En un estudio *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano, carfilzomib mostró inhibición directa (Ki = 1,7 micromolar) y dependiente del tiempo (Ki = 11 micromolar) del citocromo humano CYP3A4/5. Los estudios *in vitro* indicaron que carfilzomib no inducía los CYP1A2 y CYP3A4 humanos en los hepatocitos humanos recientemente cultivados. Los mecanismos logrados a partir del citocromo P450 desempeñan un papel menor en el metabolismo general del carfilzomib. Un ensayo clínico de 17 pacientes que utilizaban midazolam por vía oral como una sonda CYP3A demostró que la farmacocinética de midazolam no se veía afectada por la administración concomitante de carfilzomib. No se espera que KYPROLIS inhiba las actividades de CYP3A4/5 y/o afecte la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 1500 M.P. 19726
Co-Director Técnico

2018-51200823-APN-DERM#ANMAT

P-gp: Carfilzomib es un sustrato de la glicoproteína P (*P-gp*). *In vitro*, carfilzomib inhibió el transporte de eflujo de la digoxina sustrato de la *P-gp* en 25% en un sistema monocapa Caco-2. Pero, dado que KYPROLIS se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, es poco probable que la farmacocinética de KYPROLIS se vea afectado por los inhibidores o inductores *P-gp*.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Falta de Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con carfilzomib. Carfilzomib fue clastogénico en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* de los linfocitos sanguíneos periféricos. Carfilzomib fue no mutagénico en la prueba de mutación bacteriana inversa *in vitro* (*Ames*) y fue no clastogénico en la prueba de micronúcleo de médula ósea de ratón *in vivo*.

No se realizaron estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observó efecto alguno en los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad de 28 días de dosis repetidas realizados en ratas y monos o durante los estudios de toxicidad crónica de 6 meses para ratas y de 9 meses para monos.

Toxicología y/o Farmacología Animal

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m^2 en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados. La administración repetida de carfilzomib por bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquéllos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m^2 en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En Combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente (Estudio 1)

El Estudio 1 fue un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico de superioridad que evaluó la combinación de KYPROLIS con lenalidomida y dexametasona (KRd) frente a solo lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia. (Una línea de terapia es un curso planificado de tratamiento [incluyendo la inducción secuencial, el trasplante, la consolidación y/o mantenimiento] sin una interrupción por falta de eficacia, tal como enfermedad recidivante o progresiva). Los pacientes que tuvieron lo siguiente fueron excluidos del estudio: resistencia al bortezomib en el régimen más reciente, resistencia a la lenalidomida y dexametasona en el régimen más reciente, no respondiendo a ningún régimen previo, *clearance* de creatinina < 50 mL/min, *ALT/AST* > 3,5 × *ULN* y bilirrubina > 2 × *ULN*, insuficiencia cardiaca congestiva Clase III a IV conforme a la *New York Heart Association*, o infarto de miocardio en los últimos 4 meses. En el brazo de KRd, KYPROLIS fue evaluado a una dosis inicial de 20 mg/m^2, la cual fue incrementada a 27 mg/m^2 en el Ciclo 1, del Día 8 en adelante. KYPROLIS fue administrado como una infusión de 10 minutos en los Dias 1, 2, 8, 9, 15, y 16 de cada ciclo de 28 días del

LABORATORIOS AMGEN S.R.L.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

Ciclo 1 al 12. KYPROLIS fue dosificado en los Dias 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días del Ciclo 13 al 18. Se administraron 40 mg de dexametasona vía oral o intravenosa en los Dias 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Se administraron 25 mg de lenalidomida vía oral en los Dias 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. El brazo de tratamiento Rd tuvo el mismo régimen de lenalidomida y dexametasona que el brazo de tratamiento de KRd. KYPROLIS fue administrado por un máximo de 18 ciclos, a menos que fuese descontinuado de forma temprana por la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona podrían continuar hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Se requirió el uso concurrente de tromboprofilaxis y un inhibidor de la bomba de protones para ambos brazos, y se requirió profilaxis antiviral para el brazo de KRd.

Los 792 pacientes en el Estudio 1 se asignaron al azar 1:1 al brazo de KRd o Rd. Los datos demográficos y características iniciales estaban bien equilibrados entre los dos brazos (ver Tabla 1). Solo el 53% de los pacientes tuvieron análisis para mutaciones genéticas; una mutación genética de alto riesgo fue identificada para el 12% de los pacientes en el brazo de KRd y 13% en el brazo de Rd.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

Tabla 1: Demografía y Características Iniciales en el Estudio 1 (Terapia de Combinación para el Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente)

Características	Terapia de Combinación KRd	
	Brazo de KRd (N = 396)	Brazo de Rd (N = 396)
Edad, Mediana, Años (min, max)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Edad ≥ 75 Años, n (%)	43 (11)	53 (13)
Hombres, n (%)	215 (54)	232 (59)
Raza, n (%)		
Blanca	377 (95)	377 (95)
Negra	12 (3)	11 (3)
Otros o No Reportado	7 (2)	8 (2)
Número de Regímenes Previos, n (%)		
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3[a]	92 (23)	100 (25)
Trasplantes Anteriores	217 (55)	229 (58)
Estado de Desempeño de *ECOG*		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
ISS Estado al Inicio del Estudio, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Desconocido	8 (2)	7 (2)
CrCl., mL/min Mediana (min, max)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 a < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 a < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Resistente a la Última Terapia, n (%)	110 (28)	119 (30)
Resistente en Cualquier Momento a, n (%)		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomida	29 (7)	28 (7)
Bortezomib + agente inmunomodulador	24 (6)	27 (7)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; CrCL = *clearance* de creatinina; IgG = inmunoglobulina G; *ISS* = Sistema Internacional de Estadificación; KRd = KYPROLIS, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

[a] Incluyendo 2 pacientes con 4 regímenes previos.

Los pacientes en el brazo KRd demostraron mejoría en la supervivencia libre de progresión (*PFS*) en comparación con aquellos en el brazo Rd (*HR* = 0,69, valor-p de 2 caras = 0,0001), tal como lo determinó un Comité de Revisión Independiente (*IRC*) usando los criterios de respuesta del

LABORATORIO AMARFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

2018-61263523-APN-DERM#ANMAT

Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (*IMWG*)/Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (*EBMT*).

La mediana de la *PFS* fue de 26,3 meses en el brazo de KRd frente a 17,6 meses del brazo de Rd (ver Tabla 2 y Figura 1).

Los resultados de *OS* no fueron significativamente diferentes en el análisis intermedio (Figura 2).

Tabla 2: Resultados de Eficacia en el Estudio 1
(Terapia de Combinación para el Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente)[a]

	Terapia de Combinación	
	Brazo KRd (N = 396)	**Brazo Rd (N = 396)**
PFS[b]		
Mediana[c], Meses (IC del 95%)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15.0. 20.6)
HR (IC del 95%)[d]	0,69 (0,57, 0,83)	
Valor-p de (2 caras)[e]	0,0001	
Tasa de Respuesta Global, n (%)[b]	345 (87)	264 (67)
Categoría de Respuesta, n (%)		
sCR	56 (14)	17 (4)
CR	70 (18)	20 (5)
VGPR	151 (38)	123 (31)
PR	68 (17)	104 (26)

IC = Intervalo de Confianza; *CR* = Respuesta Completa; KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; *PFS* = supervivencia libre de progresión; Rd = lenalidomida y dexametasona; *sCR* = respuesta completa rigurosa; *VGPR* = muy buena respuesta parcial

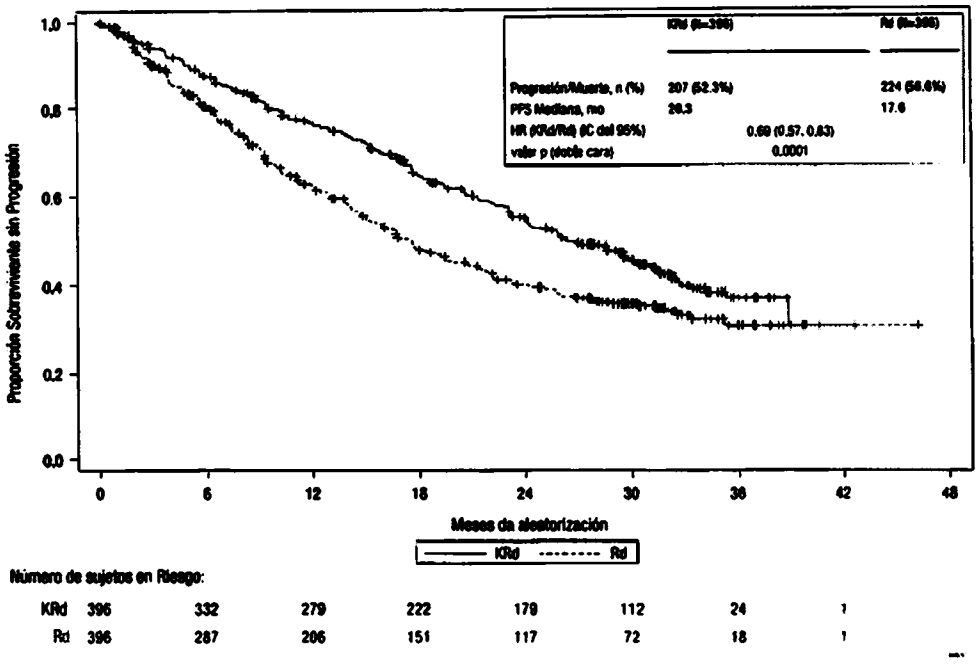
[a] Los pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 líneas previas de terapia.
[b] Como lo determinó un Comité de Revisión Independiente.
[c] Basado en estimados Kaplan-Meier.
[d] Basado en el modelo *Cox* estratificado.
[e] El valor-p fue derivado usando la prueba de log-rank estratificada.

La mediana de la duración de la respuesta (*DOR*) fue de 28,6 meses (IC del 95%: 24,9, 31,3) para los 345 pacientes que lograron una respuesta en el brazo de KRd y 21,2 meses (IC del 95%: 16,7, 25,8) para los 264 pacientes que lograron una respuesta en el brazo de Rd. El tiempo medio de respuesta fue de 1 mes (rango de 1 a 14 meses) en el brazo KRd y 1 mes (rango de 1 a 16 meses) en el brazo de Rd.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

2018-21263523-APN-DERM#ANMAT

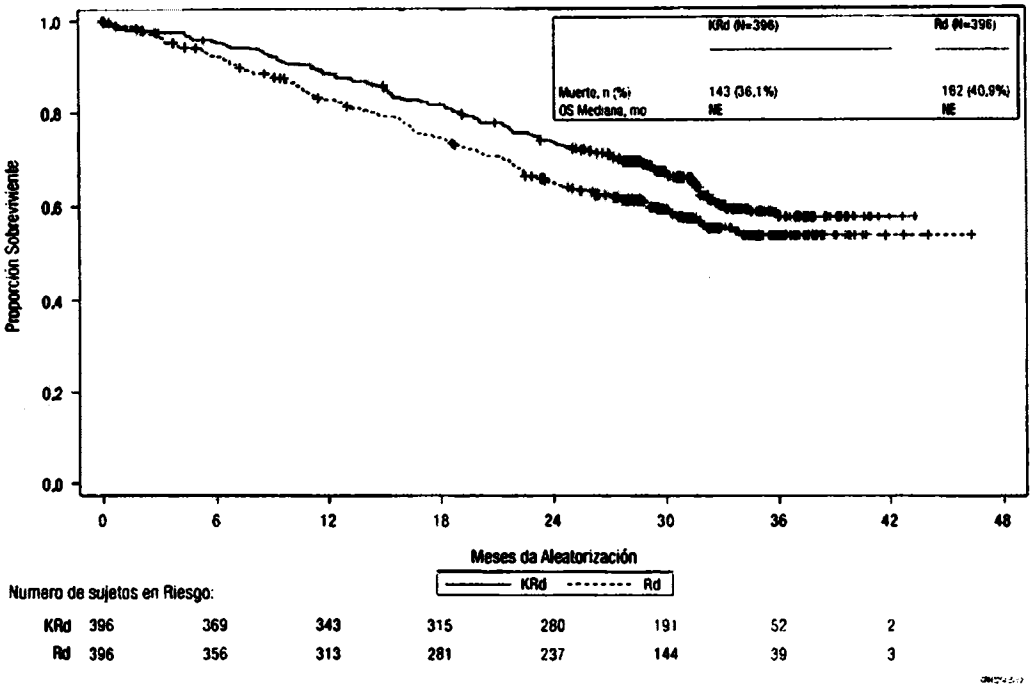
Figura 1: Curva de Supervivencia Libre de Progresión Kaplan-Meier en el Estudio 1



IC = Intervalo de Confianza; *EBMT* = Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; *HR* = tasa de riesgo; *IMWG* = Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma; KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; mo = meses; *PFS* = supervivencia libre de progresión; Rd = brazo de lenalidomida y dexametasona
Note: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta uniforme del *IMWG/EBMT*.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 10726
Co-Director Técnico

Figura 2: Curva Interina de Supervivencia Global Kaplan-Meier en el Estudio 1



KRd = KYPROLIS, lenalidomida, y dexametasona; NE = no estimable; *OS* = supervivencia global; *PFS* = supervivencia libre de progresión; Rd = brazo de lenalidomida y dexametasona
Nota: El análisis interino de *OS* no cumplió con el límite de terminación temprana especificado en el protocolo para *OS*.

<u>En Combinación con Dexametasona para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente (Estudio 2)</u>

El Estudio 2 fue un estudio de superioridad, aleatorizado, abierto y multicéntrico de KYPROLIS más dexametasona (Kd) frente a bortezomib más dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente quienes habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia. Un total de 929 pacientes fueron incluidos y asignados aleatoriamente (464 en el brazo con Kd; 465 en el brazo con Vd). La aleatorización fue estratificada por terapia previa con inhibidores del proteosoma (si contra no), líneas de terapia previas (1 frente 2 ó 3), estado actual según el Sistema Internacional de Clasificación (1 frente 2 o 3), y vía planeada de administración de bortezomib. Los pacientes fueron excluidos si tenían menos de *PR* a todos los regímenes previos; *clearance* de creatinina < 15 mL/min; transaminasas hepáticas ≥ 3 x *ULN*; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% u otras condiciones cardiacas significativas. Este estudio evaluó KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m^2, que se aumentó a 56 mg/m^2 en el Ciclo 1, del Día 8 en adelante. KYPROLIS fue administrado dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16 de cada ciclo de 28 días. Se administraron 20 mg de dexametasona vía oral o intravenosa en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo. En el brazo de Vd, bortezomib fue dosificado a 1,3 mg/m^2 intravenosamente o subcutáneamente en los Días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días, y se administraron 20 mg dexametasona vía oral o intravenosa en los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo. El uso simultáneo de tromboprofilaxis fue opcional, y fue requerida la profilaxis con un agente antiviral y un inhibidor de la bomba de protones. De los 465 pacientes en el brazo de Vd, 381 recibieron bortezomib por

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

155

vía subcutánea. El tratamiento continúo hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características demográficas y en la línea base se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Demografía y Características Iniciales en el Estudio 2 (Terapia en Combinación para Mieloma Múltiple Recidivante y Resistente)

Características	Brazo de Kd (N = 464)	Brazo de Vd (N = 465)
Edad, Años		
Mediana (min, max)	65 (35, 89)	65 (30, 88)
< 65, n (%)	223 (48)	210 (45)
65 a 74, n (%)	164 (35)	189 (41)
≥ 75, n (%)	77 (17)	66 (14)
Sexo, n (%)		
Femenino	224 (48)	236 (51)
Masculino	240 (52)	229 (49)
Raza, n (%)		
Blanca	353 (76)	361 (78)
Negra	7 (2)	9 (2)
Asiática	56 (12)	57 (12)
Otra o No Reportada	48 (10)	38(8)
Estado de Desempeño de *ECOG*, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
Clearance de Creatinina (mL/min)		
Mediana (min, max)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 - < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 - < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
Riesgo alto	97 (21)	113 (24)
Riesgo estándar	284 (61)	291 (63)
Riesgo desconocido	83 (18)	61 (13)
ISS Estado al Inicio del Estudio, n (%)		
ISS I	219 (47)	212 (46)
ISS II	138 (30)	153 (33)
ISS III	107 (23)	100 (22)

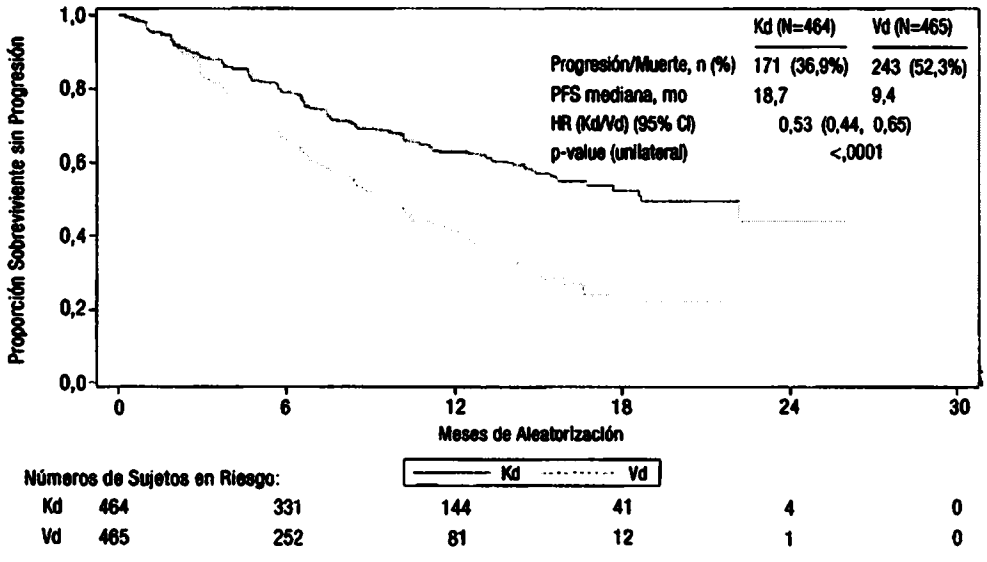
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

Características	Brazo de Kd (N = 464)	Brazo de Vd (N = 465)
Numero de Regímenes Previos		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0,4)
Terapias Previas, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Trasplante para Mieloma Múltiple	266 (57)	272 (59)
Talidomida	212 (46)	249 (54)
Lenalidomida	177 (38)	178 (38)
Bortezomib + agente inmunomodulador	159 (34)	168 (36)
Resistente a la previa ultima terapia, n (%)[a]	184 (40)	189 (41)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; *FISH* = Hibridación fluorescente *in situ*; *ISS* = Sistema Internacional de Clasificación; Kd = KYPROLIS más dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona
[a] Resistente = la enfermedad no logra una respuesta mínima o mejor, progresa durante la terapia, o progresa dentro de los 60 días después de la finalización de la terapia.

La eficacia de KYPROLIS fue evaluada por *PFS* según lo determinado por un *IRC* usando el criterio de respuesta de *IMWG*. El estudio mostró una mediana de *PFS* de 18,7 meses en el brazo de Kd frente a 9,4 meses en el brazo de Vd (ver Tabla 4 y Figura 3).

Figura 3: Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión en el Estudio 2



HR = tasa de riesgo; Kd = KYPROLIS mas dexametasona; *PFS* = supervivencia libre de progresión; Vd = bortezomib y dexametasona

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 9726
Co-Director Técnico

NO-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

157

Otros objetivos incluyeron *OS* y tasa de respuesta general (*ORR*).

Se realizó un análisis previamente planificado en la *OS* después de 189 muertes en el brazo de Kd y 209 muertes en el brazo de Vd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 37 meses. Se observó una *OS* significativamente más prolongada en los pacientes del grupo de Kd en comparación con los pacientes en el grupo de Vd (*HR* = 0,79; IC del 95%: 0,65, 0,96; valor de p = 0,01) (ver la Tabla 4 y la Figura 4).

La *ORR* fue del 77% para los pacientes en el brazo de Kd y 63% para los pacientes en el brazo Vd (ver Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de Resultados Clave en el Estudio 2 (Población con Intensión de Tratar)[a]

	Brazo de Kd (N = 464)	Brazo de Vd (N = 465)
PFS[b]		
Numero de eventos (%)	171 (37)	243 (52)
Mediana[c], Meses (IC del 95%)	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
Tasa de Riesgo (Kd/Vd) (IC del 95%)[d]	0,53 (0,44, 0,65)	
Valor-p (unilateral)[e]	< 0,0001	
Supervivencia Global		
Número de muertes (%)	189 (41)	209 (45)
Mediana[c], Meses (IC del 95%)	47,6 (42,5, NE)	40,0 (32,6, 42,3)
Tasa de Riesgo (Kd/Vd) (IC del 95%)[d]	0,79 (0,65, 0,96)	
Valor-p (unilateral)[e]	0,01	
Respuesta General[b]		
N con Respuesta	357	291
ORR (%) (IC del 95%)[f]	77 (73, 81)	63 (58, 67)
Valor-p (unilateral)[g]	< 0.0001	
Categoría de Respuesta, n (%)		
sCR	8 (2)	9 (2)
CR	50 (11)	20 (4)
VGPR	194 (42)	104 (22)
PR[h]	105 (23)	158 (34)

IC = intervalo de confianza; *CR* = respuesta completa; Kd = KYPROLIS y dexametasona; *ORR* = tasa de respuesta global; *PFS* = sobrevivencia libre de progresión; *sCR* = *CR* rigurosa; Vd = bortezomib y dexametasona; *VGPR* = respuesta parcial muy buena; NE = no estimable

[a] Pacientes elegibles tenían 1 a 3 líneas de terapia previas.

[b] *PFS* y *ORR* fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente.

[c] Estimados basados en Kaplan-Meier.

[d] Basado en un modelo *Cox* estratificado.

[e] Valor-p fue derivado usando la prueba *log-rank* estratificada.

[f] Intervalo de confianza exacto.

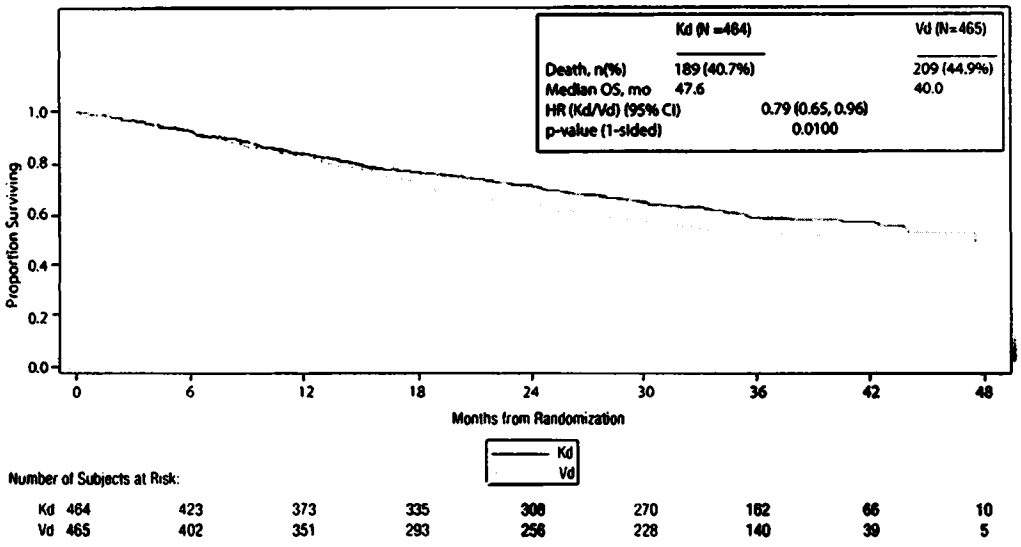
[g] El valor-p fue derivado usando la prueba *Cochran Mantel Haenszel*.

[h] Incluye un paciente en cada brazo con un *PR* confirmado el cual puede no haber tenido la mejor respuesta.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 1500 M.P 19726
Co-Director Técnico

1T-2018-263523-APN-DERM#ANMAT

Figura 4: Gráfica Kaplan-Meier de la Supervivencia Global en el Estudio 2



La mediana de *DOR* en sujetos logrando un *PR* o mejor fue de 21,3 meses (IC del 95%: 21,3, no estimable) en el brazo de Kd y 10,4 meses (IC del 95%: 9,3, 13,8) en el brazo de Vd. El tiempo medio de respuesta fue 1 mes (rango < 1 a 8 meses) en ambos brazos.

Monoterapia para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente (Estudio 3, Estudio 4, y Estudio 5)

Estudio 3

El Estudio 3 fue un estudio multicéntrico, abierto, con aumento de dosis, de un solo brazo que evaluó la seguridad de la monoterapia con carfilzomib como una infusión de 30 minutos en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente después de 2 o más líneas de terapia. Los pacientes fueron excluidos si tenían un *clearance* de creatinina < 20 mL/min; *ALT* ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad (*ULN*), bilirrubina ≥ 1,5 x *ULN*; insuficiencia cardíaca congestiva Clase III o IV conforme a la *New York Heart Association*; u otras condiciones cardiacas significativas. Un total de 24 sujetos con mieloma múltiple se inscribieron en el nivel de dosis máxima tolerada de 20/56 mg/m^2. Carfilzomib se administró dos veces por semana durante 3 semanas consecutivas (Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16) de un ciclo de 28 días. En el ciclo 13 en adelante, las dosis de carfilzomib podrían omitirse en los Días 8 y 9. Los pacientes recibieron carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m^2 en los Días 1 y 2 del Ciclo 1, la cual fue incrementada a 56 mg/m^2 para todas las dosis subsiguientes. 8 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa fueron requeridos antes de cada dosis de carfilzomib en el Ciclo 1 y fue opcional en los ciclos posteriores. Se continuó el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La eficacia fue evaluada por la *ORR* y *DOR*. El *ORR*, por la evaluación de investigador fue del 50% (IC del 95%: 29, 71) por criterios *IMWG* (ver Tabla 5). La mediana de *DOR* en sujetos que lograron una *PR* o mejor fue de 8,0 meses (Rango: 1,4, 32,5).

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cambet
M.N. 15004 M.P. 9726
Co-Director Técnico

159

Tabla 5: Categorías de Respuesta en el Estudio 3 (Régimen de Monoterapia 20/56 mg/m²)

Características	Pacientes de Estudio[a] n (%)
Número de Pacientes (%)	24 (100)
Respuesta Global[b]	12 (50)
IC del 95%[c]	(29, 71)
Categoría de Respuesta	
sCR	1 (4)
CR	0 (0)
VGPR	4 (17)
PR	7 (29)

sCR = respuesta completa rigurosa; *VGPR* = muy buena respuesta parcial
[a] Pacientes elegibles tenían 2 o más líneas previas de terapia.
[b] Por evaluación del investigador.
[c] Intervalo de confianza exacto.

Estudio 4

El Estudio 4 fue un ensayo clínico multicéntrico de un solo brazo de monoterapia con KYPROLIS vía infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recidivante y resistente que se habían sometido al menos a dos tratamientos anteriores (incluido el tratamiento con bortezomib y talidomida y/o lenalidomida) y que tenían ≤ 25% de respuesta a la terapia más reciente o que tuvieron progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días de la terapia más reciente. Los pacientes fueron excluidos del estudio si eran resistentes a todas las terapias previas, o si tenían bilirrubina total ≥ 2 × (*ULN*); tasas de *clearance* de creatinina < 30 mL/min; insuficiencia cardíaca congestiva de Clase III a IV conforme a la *New York Heart Association*; isquemia cardíaca sintomática; infarto del miocardio dentro de los últimos 6 meses; neuropatía periférica de Grado 3 ó 4; o neuropatía periférica de Grado 2 con dolor; infecciones activas que requieren tratamiento; y derrame pleural.

Se administró KYPROLIS por vía intravenosa hasta por 10 minutos en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por un máximo de 12 ciclos. Los pacientes recibieron 20 mg/m² por dosis en el Ciclo 1, y 27 mg/m² en los ciclos subsiguientes. Se administraron 4 mg de dexametasona por vía oral o mediante infusión intravenosa antes de la administración de todas las dosis de KYPROLIS durante el primer y segundo ciclo.

Un total de 266 pacientes fueron inscritos. Las características iniciales de los pacientes y de la enfermedad se resumen en la Tabla 6.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51269523-APN-DERM#ANMAT

Tabla 6: Demografía y Características Iniciales en el Estudio 4 (Régimen de Monoterapia para Mieloma Múltiple Recidivante y Resistente 20/27 mg/m²)

Características	Número de Pacientes (%)
Características de los Pacientes	
Pacientes inscritos	266 (100)
Edad mediana, años (rango)	63 (37, 87)
Grupo etario, < 65/ ≥ 65 (años)	146 (55)/120 (45)
Género (masculino/femenino)	155 (58)/111 (42)
Raza (Blanca/Negra/Asiática/Otros)	190 (71)/53 (20)/6 (2)/17 (6)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	5[a]
Trasplantes Anteriores	198 (74)
Estado de Resistencia al Tratamiento Más Reciente[b]	
Resistencia: Progresión durante el tratamiento más reciente	198 (74)
Resistencia: Progresión dentro de los 60 días posteriores a la finalización del tratamiento más reciente	38 (14)
Resistencia: ≤ 25% respuesta al tratamiento	16 (6)
Recidivante: Evaluación tras 60 días posteriores al tratamiento	14 (5)
Años a partir del diagnóstico, mediana (rango)	5,4 (0,5, 22,3)
Afectación de las células plasmáticas (< 50%/ ≥ 50% /desconocido)	143 (54)/106 (40)/17 (6)
ISS Estado al Inicio del Estudio	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Desconocido	7 (3)
Análisis citogenéticos o *FISH*	
Normal/Favorable	159 (60)
Pronóstico Insatisfactorio	75 (28)
Desconocido	32 (12)
Clearance de creatinina < 30 mL/min	6 (2)

FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; *ISS* = Sistema Internacional de Estadificación

[a] Rango: 1, 20.

[b] Las categorías del estado de resistencia se derivan de la evaluación programática utilizando datos de laboratorio disponibles.

La eficacia fue evaluada por *ORR* según lo determinado por un *IRC* usando el criterio de respuesta de *IMWG*. El número promedio de ciclos iniciados fue cuatro. La *ORR* (*PR* o mejor) fue del 23% (IC del 95%: 18, 28) (ver Tabla 7). La mediana de la *DOR* fue de 7,8 meses (IC del 95%: 5,6, 9,2).

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 1500 M.P. 19726
Co-Director Técnico

Tabla 7: Categorías de Respuesta en el Estudio 4
(Régimen de Monoterapia 20/27 mg/m²)

Características	Pacientes del Estudio[a] n (%)
Número de pacientes (%)	266 (100)
Respuesta General[b]	61 (23)
IC del 95%[c]	(18, 28)
Categoría de respuesta	
CR	1 (< 1)
VGPR	13 (5)
PR	47 (18)

CR = respuesta completa; *VGPR* = respuesta parcial muy buena
[a] Pacientes elegibles tuvieron 2 o más terapias previas y eran resistentes al último régimen.
[b] Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.
[c] Intervalo de confianza exacto.

Estudio 5

El Estudio 5 fue un estudio clínico de un solo brazo, multicéntrico de monoterapia con KYPROLIS vía una infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recidivante o resistente que fueron tratados previamente con bortezomib, que habían recibido de una a tres líneas previas de tratamiento y tenía ≤ 25% de respuesta o progresión durante la terapia o dentro de los 60 días después de la finalización de la terapia. Los pacientes fueron excluidos del estudio si eran resistentes al tratamiento estándar de primera línea o tenía una bilirrubina total ≥ 2 x *ULN*; *clearance* de creatinina < 30 mL/min; insuficiencia cardíaca congestiva Clase III a IV conforme a la *New York Heart Association*; isquemia cardiaca sintomática; infarto de miocardio en los últimos 6 meses; infecciones activas que requieren tratamiento; o derrame pleural.

KYPROLIS se administró por vía intravenosa hasta 10 minutos en dos días consecutivos cada semana durante tres semanas, seguido de un período de descanso de 12 días (ciclo de tratamiento de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o durante un máximo de 12 ciclos. Los pacientes recibieron 20 mg/m² en cada dosis en el Ciclo 1 y 27 mg/m² en los ciclos posteriores. Se administró 4 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa antes de la dosis de KYPROLIS en el primer y segundo ciclo.

Un total de 70 pacientes fueron tratados con este régimen de 20/27 mg/m². Las características iniciales de los pacientes y la enfermedad se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Demografía y Características Iniciales en el Estudio 5
(Régimen de Monoterapia para Mieloma Múltiple Recidivante y Resistente 20/27 mg/m²)

Características	Número de Pacientes (%)
Características de los Pacientes	
Pacientes inscritos	70 (100)
Edad mediana, años (rango)	66 (45, 85)
Grupo etario, < 65/ ≥ 65 (años)	31 (44)/39 (56)
Género (masculino/femenino)	44 (63) / 26 (37)
Raza (Blanca/Negra/Asiática/Hispana/Otros)	52 (74)/12 (17)/3 (4)/2 (3)/1 (1)

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15014 M.P. 19726
Co-Director Técnico

1263523-APN-DERM#ANMAT

Características	Número de Pacientes (%)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	2[a]
Trasplantes Anteriores	47 (67)
Estado de Resistencia al Tratamiento Más Reciente[b]	
Resistencia: Progresión durante el tratamiento más reciente	28 (40)
Resistencia: Progresión dentro de los 60 días posteriores a la finalización del tratamiento más reciente	7 (10)
Resistencia: ≤ 25% respuesta al tratamiento	10 (14)
Recidivante: evaluación tras 60 días posteriores al tratamiento	23 (33)
Sin Signos de Progresión	2 (3)
Años a partir del diagnóstico, mediana (rango)	3,6 (0,7, 12.2)
Afectación de las células plasmáticas (< 50%/ ≥ 50% /desconocido)	54 (77)/14 (20)/1 (1)
ISS Estado al Inicio del Estudio, n (%)	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Desconocido	1 (1)
Análisis citogenético o *FISH*	
Normal/Favorable	57 (81)
Pronóstico Insatisfactorio	10 (14)
Desconocido	3 (4)
Clearance de creatinina < 30 mL/min	1 (1)

FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; *ISS* = Sistema Internacional de Estadificación
[a] Rango: 1, 4.
[b] Las categorías del estado de resistencia se derivan de la evaluación programática utilizando datos de laboratorio disponibles.

La eficacia fue evaluada por *ORR* según lo determinado por un *IRC* usando el criterio de respuesta de *IMWG*. El número mediano de ciclos iniciados fue siete. La *ORR* (*PR* o mejor) fue del 50% (IC del 95%: 38, 62) (ver Tabla 9). La mediana de la *DOR* no se alcanzó.

Tabla 9: Categorización de las Respuestas en el Estudio 5 (Régimen de Monoterapia 20/27 mg/m²)

Características	Pacientes del Estudio[a] n (%)
Número de Pacientes (%)	70 (100)
Respuesta General[b]	35 (50)
IC del 95%[c]	(38 a 62)
Categoría de Respuesta	
CR	1 (1)
VGPR	18 (26)
PR	16 (23)

CR = respuesta completa; *VGPR* = respuesta parcial muy buena
[a] Pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 terapias previas y eran resistentes al último régimen.
[b] Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.
[c] Intervalo de confianza exacto.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Precauciones de la Administración

Hidratación

Se requiere una hidratación adecuada previo a la dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Gestal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

2011-03523-APN-DERM#ANMAT

incluye tanto fluidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Ciclo 1, Día 1) y líquidos por vía intravenosa (250 mL a 500 mL de fluido intravenoso apropiado antes de cada dosis en el Ciclo 1). Si es necesario, administrar adicionalmente 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos con posterioridad a la administración de KYPROLIS. Continuar con la hidratación oral y/o por vía intravenosa, conforme se requiera, en los ciclos subsiguientes. Monitorear a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales de los pacientes, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardiaca *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Monitoreo de Electrólitos
Monitorear los niveles de potasio sérico regularmente durante el tratamiento con KYPROLIS.

Pre-medicaciones
Pre-medicar con la dosis recomendada de dexametasona de forma oral o intravenosa por lo menos 30 minutos pero no más de 4 horas previas a la administración de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de infusión *[ver Advertencias y Precauciones]*. Vuelva a administrar la pre-medicación con dexametasona (4 mg vía oral o intravenosa) si estos síntomas ocurren durante los ciclos subsiguientes.

Administración
Kyprolis se puede administrar en una bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL de Dextrosa para Inyectable al 5%, Grado *USP*. Infundir durante 10 ó 30 minutos dependiendo del régimen de dosis de KYPROLIS. No administrar en forma de bolo. Enjuague la línea de la administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5%, *USP* inmediatamente antes y después de la administración de KYPROLIS. No mezcle KYPROLIS con o administre como una infusión con otros medicamentos.

Cálculo de la Dosis
Calcular la dosis de KYPROLIS usando el área de superficie corporal real del paciente al inicio. En los pacientes con una superficie corporal mayor a 2,2 m^2, calcular la dosis con base a una superficie corporal de 2,2 m^2.

Tromboprofilaxis
La tromboprofilaxis está recomendada para pacientes que están siendo tratados con la combinación de KYPROLIS con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de la tromboprofilaxis debe ser basado en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Profilaxis de Infecciones
Considerar la profilaxis antiviral para pacientes que están siendo tratados con KYPROLIS para disminuir el riesgo de reactivación de *herpes zoster*.

Pacientes con Hemodiálisis
Administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosificación Recomendada
KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona
Para el régimen de combinación con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 10. Cada

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15064 M.P 19726
Co-Director Técnico

período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m^2 en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m^2 en el Día 8 del Ciclo 1. En el Ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS en el Día 8 y 9. Suspenda KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1 a 21 se toman 25 mg de lenalidomida por vía oral, y 40 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días.

Tabla 10: KYPROLIS (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**	
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Día 22**	**Días 23 a 28**
KYPROLIS (mg/m^2)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-
	Ciclo 2 a 12										
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**	
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Day 16**	**Días 17 a 21**	**Día 22**	**Días 23 a 28**
KYPROLIS (mg/m^2)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-
	Ciclos 13 y siguientes[a]										
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**	
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Día 22**	**Días 23 a 28**
KYPROLIS (mg/m^2)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-

[a] KYPROLIS es administrado durante el Ciclo 18, la lenalidomida y dexametasona continúan de ahí en adelante.

Continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable *[ver Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades]*. Consulte la Información para Prescribir de la lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona, administrar KYPROLIS intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas por un periodo de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 11. Cada periodo de

LABORATORIO ... S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

1263523-APN-DERM#ANMAT

165

28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS vía una infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m^2 en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a una dosis de 56 mg/m^2 el Día 8 del Ciclo 1.

Se toman 20 mg de dexametasona vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de tomar KYPROLIS.

Tabla 11: KYPROLIS (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**		
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Día 22**	**Día 23**	**Días 24 a 28**
KYPROLIS (mg/m^2)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**		
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Día 22**	**Día 23**	**Días 24 a 28**
KYPROLIS (mg/m^2)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten toxicidades inaceptables *[ver Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades]*. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para los otros medicamentos concomitantes.

Monoterapia con KYPROLIS

Para monoterapia, administre KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos o 30 minutos dependiendo del régimen como se describe a continuación.

Régimen de 20/27 mg/m^2 vía Infusión de 10 minutos

Para monoterapia usando el régimen de 20/27 mg/m^2, administrar KYPROLIS intravenosamente como una infusión de 10 minutos *[ver Estudios Clínicos]*. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 12. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 12). Pre-medicar con 4 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m^2 en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m^2 en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15011 M.P. 20.19726
Co-Director Técnico

NF-2018-31263523-APN-DERM#ANMAT

Tabla 12: Monoterapia con KYPROLIS (Infusión de 10 Minutos)

KYPROLIS (mg/m²)[a]	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
KYPROLIS (mg/m²)	**Ciclos 2 a 12**									
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Días 22 a 28**
	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
KYPROLIS (mg/m²)	**Ciclos 13 y siguientes**									
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Días 22 a 28**
	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

[a] Premedicación con dexametasona es requerida para cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1.

Régimen de 20/56 mg/m² vía Infusión de 30 minutos

Para monoterapia usando el régimen de 20/56 mg/m², administrar KYPROLIS intravenosamente como una infusión de 30 minutos *[ver Estudios Clínicos]*. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 13. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 13). Premedicar con 8 mg dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm Sebastian Cembal
M.N 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

167

Tabla 13: KYPROLIS en Monoterapia (Infusión de 30 Minutos)

KYPROLIS (mg/m^2)[a]	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
KYPROLIS (mg/m^2)	**Ciclo 2 al 12**									
	Semana 1			**Semana 2**			**Semana 3**			**Semana 4**
	Día 1	**Día 2**	**Días 3 a 7**	**Día 8**	**Día 9**	**Días 10 a 14**	**Día 15**	**Día 16**	**Días 17 a 21**	**Días 22 a 28**
	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
KYPROLIS (mg/m^2)	**Ciclo 13 en adelante**									
	Semana 1			**Semana 2**			Semana 3			**Semana 4**
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

[a] Premedicación con dexametasona es requerida para cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1.

Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. En la Tabla 14 se muestran las acciones y modificaciones de las dosis recomendadas. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 15. Consulte la información para prescribir de la lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

Tabla 14: Modificaciones de la Dosis a Causa de la Toxicidad[a] durante el Tratamiento con KYPROLIS

Toxicidad Hematológica	Medidas Recomendadas
• RAN menor a 0,5 x 10^9/L	• Suspender la dosis • Si se recupera a mayor que o igual a 0,5 x 10^9/L, continuar al mismo nivel de dosis • Para caídas posteriores a menor a 0,5 x 10^9/L, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS[a]
• Neutropenia febril RAN menor a 0,5 x 10^9/L y una temperatura oral más de 38,5°C o dos lecturas consecutivas de más de 38,0°C por 2 horas	• Suspender la dosis • Si el RAN regresa al valor basal y ser resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis

• Plaquetas menor a 10 x 10^9/L o evidencia de sangrado con trombocitopenia
[ver Advertencias y Precauciones]
	• Suspender la dosis
	  • Si se recupera a mayor o igual a 10 x 10^9/L y/o el sangrado es controlado, continuar al mismo nivel de dosis
	  • Para caídas posteriores menor a 10 x 10^9/L, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS[a]

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 1500 M.P 19726
Co-Director Técnico

NF-2018-51763523-APN-DERM#ANMAT

Toxicidad Renal	Medidas Recomendadas
• Creatinina sérica mayor o igual a 2 × la línea basal, o • *Clearance* de creatinina menor a 15 mL/min, o *clearance* de creatinina disminuye a menor o igual al 50% de la línea basal, o necesidad de hemodiálisis *[ver Advertencias y Precauciones]*	• Suspender la dosis y continuar el monitoreo de la función renal (creatinina sérica o *clearance* de creatinina) • Si es atribuible a KYPROLIS, reanudar cuando la función renal se haya recuperado hasta dentro del 25% de la línea basal; comenzar a 1 (una) reducción del nivel de dosis[a] • Si no es atribuible a KYPROLIS, la dosificación puede reanudarse a discreción del médico • Para los pacientes en hemodiálisis recibiendo KYPROLIS, la dosis será administrada después del procedimiento de hemodiálisis
Otras Toxicidades No-hematológicas	**Medidas Recomendadas**
• Todas las demás toxicidades no-hematológicas graves y potencialmente mortales[b]	• Suspender hasta que se resuelva o regrese a la línea basal • Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a 1 (una) reducción del nivel de dosis[a]

RAN = recuento absoluto de neutrófilos
[a] Ver Tabla 15 para reducciones de niveles de dosis.
[b] Grados 3 y 4 *CTCAE*.

Tabla 15: Reducciones del Nivel de Dosis para KYPROLIS

Régimen	Dosis	Reducción de la Primera Dosis	Reducción de la Segunda Dosis	Reducción de la Tercera Dosis
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o Monoterapia (20/27 mg/m²)	27 mg/m²	20 mg/m²	15 mg/m²[a]	-
KYPROLIS y Dexametasona, o Monoterapia (20/56 mg/m²)	56 mg/m²	45 mg/m²	36 mg/m²	27 mg/m²[a]

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambios durante la(s) reducción(es) de la dosis.
[a] Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con KYPROLIS.

Modificaciones de la Dosis para Uso en la Insuficiencia Hepática

Para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, reducir la dosis de KYPROLIS un 25%. No se puede recomendar la dosificación en pacientes con insuficiencia hepática grave *[ver Uso en Poblaciones Específicas y Características Farmacológicas]*.

Dosificación en Pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal

Para los pacientes con enfermedad renal terminal que están en diálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de KYPROLIS contienen conservantes no antimicrobianos y están destinados a un único uso. Los viales sin abrir de KYPROLIS son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se conservan en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL.
Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. [illegible] M.P. 29726
Co-Director Técnico

Reconstitución/Pasos para la Preparación:

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.

2. Calcular la dosis (mg/m^2) y número de viales de KYPROLIS requeridos usando el área de superficie corporal del paciente (*BSA*) al inicio. Los pacientes con una *BSA* mayor a 2,2 m^2 deben recibir una dosis en base a una *BSA* de 2,2 m^2. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menos de o igual al 20%.

3. Utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para reconstituir asépticamente cada uno de los viales mediante la inyección lenta de **29 mL** (para vial de 60 mg) o **15 mL** (para vial de 30 mg) de Agua Estéril para Inyección USP, dirigiendo la solución hacia la CARA INTERNA DEL VIAL para reducir la formación de espuma.

4. Con cuidado, girar y/o invertir el vial lentamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el vial, hasta que la espuma desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.

5. Visualmente inspeccione para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. El producto reconstituido debe tener el aspecto de una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.

6. Desechar la porción no utilizada que queda en el vial. No juntar porciones no utilizadas de otros viales. NO administrar más de una dosis por vial.

7. KYPROLIS se puede administrar directamente por infusión intravenosa u opcionalmente, administrarse en una bolsa intravenosa de 50 mL a 100 mL que contenga **Dextrosa para Inyectable al 5%, Grado *USP***. No administre como una inyección o bolo intravenoso.

8. Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del vial *[ver Posología y Administración]* y diluir **en la bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL conteniendo Dextrosa para Inyectable *USP* al** 5% (basado en la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

La estabilidad de KYPROLIS reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se muestra en la Tabla 16.

IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

Tabla 16: Estabilidad de KYPROLIS Reconstituido

Condiciones de Almacenamiento de KYPROLIS Reconstituido	Estabilidad[a] por Envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa (D5W[b])
Refrigerado (2°C a 8°C)	24 horas	24 horas	24 horas
Temperatura Ambiente (15°C a 30°C)	4 horas	4 horas	4 horas

[a] El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas.
[b] Dextrosa para Inyectable al 5%, *USP*.

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

KYPROLIS se provee como:

- Para inyección: 30 mg de polvo liofilizado en vial de dosis única para reconstitución.
- Para inyección: 60 mg de polvo liofilizado en vial de dosis única para reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes listados en la sección *Fórmula Cualitativa y Cuantitativa.*
- Mujeres en periodo de lactancia *[ver Uso en Poblaciones Específicas]*.

KYPROLIS se administra en combinación con otros medicamentos, por lo tanto, consultar sus fichas técnicas para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

KYPROLIS se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar las fichas técnicas de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con KYPROLIS, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo *[ver Uso en Poblaciones Específicas]*.

Trastornos Cardíacos

Tras la administración de KYPROLIS, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se han producido fallecimientos por parada cardíaca en el período de un día tras la administración de KYPROLIS y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal.

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosis del Ciclo 1; asimismo, se debe controlar a todos los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen, especialmente en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. El volumen total de líquidos se debe ajustar según se indique clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca *[ver Posología y Administración]*.

Suspender KYPROLIS en caso de acontecimientos cardíacos de Grado 3 ó 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo *[ver Posología y Administración]*.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

1f-2018-31263523-APN-DERM#ANMAT

El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). Los pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III y IV según la clasificación de la *New York Heart Association* (*NYHA*), infarto de miocardio reciente y anomalías de la conducción no controladas con medicación, no fueron seleccionados para participar en los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la *NYHA*, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y en pacientes con angina o arritmia no controladas, se deben someter a una evaluación médica completa, antes de empezar el tratamiento con KYPROLIS. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular al control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Cambios en el Electrocardiograma
Se han notificado casos de prolongación del intervalo *QT* en ensayos clínicos. No se puede excluir el efecto de KYPROLIS sobre el intervalo *QT*.

Toxicidad Pulmonar
Pacientes que recibían KYPROLIS, presentaron Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender KYPROLIS hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo *[ver Posología y Administración]*.

Hipertensión Pulmonar
Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con KYPROLIS. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo *[ver Posología y Administración]*.

Disnea
Frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con KYPROLIS. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea de Grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del beneficio/riesgo *[ver Posología y Administración y Reacciones Adversas]*.

Hipertensión
Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se recomienda controlar la presión arterial antes de comenzar el tratamiento. Todos los pacientes deben ser evaluados rutinariamente para controlar la hipertensión mientras reciben KYPROLIS y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de KYPROLIS se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender KYPROLIS hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del beneficio/riesgo *[ver Posología y Administración]*.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 16.018 M.P. 19726
Co-Director Técnico

if-2018-51263323-APN-DERM#ANMAT

Insuficiencia Renal Aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido fatales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída avanzado y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. El aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda *[ver Posología y Administración]*.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Se debe considerar que los pacientes con una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT. Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1 y en los ciclos posteriores, en caso de necesidad *[ver Posología y Administración]*. Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación regular de los electrolitos séricos, y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT *[ver Posología y Administración]*.

Reacciones a la Perfusión

Se han notificado casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de KYPROLIS. Se debe administrar dexametasona antes de KYPROLIS para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones *[ver Posología y Administración]*.

Hemorragia y Trombocitopenia

Se han notificado casos de hemorragia (p. ej. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con KYPROLIS, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales *[ver Reacciones Adversas]*.

KYPROLIS produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo *[ver Reacciones Adversas]*. Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con KYPROLIS. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda *[ver Posología y Administración]*.

Trombosis Venosa

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con desenlaces mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Se debe hacer un seguimiento estrecho en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidas trombosis previas. Se debe actuar para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar

LABORATORIO AMGEN S.A.
Farm Sebastian Cembal
M.N 1500 M.P 19726
Co-Director Técnico

1-2020-51263523-APN-DERM#ANMAT

atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej. agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). Se advierte a pacientes y médicos que presten especial atención a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo solicitar ayuda médica si desarrollan síntomas como dificultad respiratoria, dolor en el pecho, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

Se deben considerar medidas profilácticas antitrombóticas en base a una evaluación individual del balance beneficio/riesgo.

Toxicidad Hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales. KYPROLIS puede causar elevaciones de las transaminasas séricas *[ver Reacciones Adversas]*. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda *[ver Posología y Administración]*. Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

Microangiopatía Trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se deben controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender KYPROLIS y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con KYPROLIS en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (*PRES*) en pacientes que recibían KYPROLIS. *PRES*, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico raro, que puede producir convulsiones, cefaleas, letargia, estados confusionales, ceguera, alteración del nivel de la conciencia y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, y el diagnóstico se confirma mediante imágenes neuroradiológicas. Se debe suspender KYPROLIS si se sospecha de *PRES*. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con KYPROLIS en pacientes que anteriormente padecieron *PRES*.

Aumento de las Toxicidades Fatales y Graves en Combinación con el Melfalán y la Prednisona en Pacientes No Elegibles para Trasplante Recién Diagnosticados

En un ensayo clínico de 955 pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado aleatorizado a KYPROLIS (20/36 mg/m^2 por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% frente 4%) y reacciones adversas graves (50% frente 42%) en el grupo de KMP en comparación con los pacientes en el brazo de VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% frente 4%), hipertensión (25% frente 8%), insuficiencia renal aguda (14% frente 6%) y disnea (18% frente 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en *PFS* para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Sembai
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

2018-61063523-APN-DERM#ANMAT

Anticoncepción
Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos *[ver Uso en Poblaciones Específicas]*. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

Contenido en Sodio
Este medicamento contiene 0,3 mmol (7 mg) de sodio por mL de solución reconstituida, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
Embarazo
KYPROLIS puede causar daño fetal basado en los hallazgos de los estudios en animales *[ver Toxicología y/o Farmacología Animal]* y el mecanismo de acción de la droga. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que utilizan KYPROLIS.

Se debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. Los varones con potencial reproductivo deben ser aconsejados para evitar tener un hijo durante el tratamiento de KYPROLIS. Considere los beneficios y riesgos de KYPROLIS y los posibles riesgos para el feto cuando se prescriba KYPROLIS a una mujer embarazada. Si KYPROLIS es utilizado durante el embarazo, o en caso de que la paciente quede embarazada durante el tratamiento, se le deberá informar acerca del riesgo potencial que le puede ocasionar al feto.

Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis no fue teratogénico en dosis hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejos. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis analizadas. En los conejos, se observó un incremento en la pérdida preimplantación de ≥ 0,4 mg/kg/día y un incremento en la reabsorción temprana y pérdida postimplantación y una reducción en el peso fetal a una dosis maternalmente tóxica de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos fueron de alrededor de un 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m^2 en base a su superficie corporal.

Lactancia
Se desconoce si carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con KYPROLIS.

Fertilidad
KYPROLIS puede causar daño fetal. Aconseje a las pacientes del sexo femenino con potencial reproductivo sobre utilizar medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS y durante al menos 30 días después de la finalización de la terapia. Aconsejar a los pacientes del sexo masculino con potencial reproductivo sobre utilizar medidas anticonceptivas eficaces o abstenerse de actividades sexuales para prevenir el embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS y por lo menos durante 90 días después de la finalización de la terapia.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Garcia
M.N. 15004 M P 19726
Co-Director Técnico

Uso Pediátrico
Aún no se ha determinado la seguridad y efectividad de KYPROLIS en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico
De 598 pacientes en estudios clínicos de monoterapia con KYPROLIS dosificados a 20/27 mg/m^2 por una infusión de hasta 10 minutos, 49% fueron de 65 años y mayores, mientras que (16%) fueron de 75 años y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 44% en los pacientes < 65 años de edad, el 55% en los pacientes de 65 a 74 años de edad, y el 56% en pacientes ≥ 75 años de edad *[ver Advertencias y Precauciones, Trastornos Cardíacos]*. En el estudio multicentrico, de un solo brazo de monoterapia con KYPROLIS dosificado a 20/27 mg/m^2 (N = 266), no se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

De 392 pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona, 47% fueron de 65 y mayores y 11% fueron 75 años de edad y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 50% en los pacientes < 65 años de edad, el 70% en los pacientes de 65 a 74 años de edad, y el 74% en pacientes ≥ 75 años de edad *[ver Advertencias y Precauciones, Trastornos Cardíacos]*. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y más jóvenes.

De 463 pacientes tratados con KYPROLIS dosificados a 20/56 mg/m^2 por infusión de 30 minutos en combinación con dexametasona, el 52% tenía 65 años y mayores y el 17% eran de 75 y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 54% en los pacientes < 65 años de edad, el 60% en personas de 65 a 74 años de edad, y el 70% en pacientes ≥ 75 años de edad *[ver Advertencias y Precauciones]*. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y más jóvenes.

Insuficiencia Hepática
Reduzca la dosis de KYPROLIS en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con función hepática grave *[ver Posología y Administración* y *Características Farmacológicas]*.

Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de KYPROLIS en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que presentaban una función hepática normal o leve (bilirrubina > 1 a 1,5 × *ULN* o *AST* > *ULN*), moderada (bilirrubina > 1,5 a 3 × *ULN*) o insuficiencia hepática grave (bilirrubina > 3 × *ULN*). El ABC de carfilzomib aumentó aproximadamente en un 50% en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con pacientes con función hepática normal. Los datos de *PK* no se recolectaron en pacientes con insuficiencia hepática grave. La incidencia de eventos adversos graves fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63%) que en los pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%) *[ver Advertencias y Precauciones* y *Características Farmacológicas]*.

Monitoree las enzimas hepáticas con regularidad, independientemente de los valores basales, y modifique la dosis basándose en la toxicidad *[ver Posología y Administración]*.

Insuficiencia Renal
No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal leve, moderada o grave, o pacientes en hemodiálisis crónica. Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de KYPROLIS en un ensayo de Fase 2 en pacientes con función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

EX-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

Adicionalmente, un estudio farmacocinético se condujo en pacientes con función renal normal y enfermedad renal de fase terminal (ERFT) *[ver Características Farmacológicas]*.

En estos estudios. la farmacocinética de KYPROLIS no se vio afectada por el grado de insuficiencia renal inicial, incluidos los pacientes sometidos a hemodiálisis. Debido a que no se analizó el *clearance* de diálisis de las concentraciones de KYPROLIS, el fármaco se debe administrar con posterioridad al procedimiento de hemodiálisis *[ver Características Farmacológicas]*.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas
KYPROLIS tiene poca influencia en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial han sido observados en estudios clínicos. A los pacientes siendo tratados con KYPROLIS se les debe aconsejar que no conduzcan y no utilicen maquinaria en el evento que ellos experimenten alguno de esos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en la sección de *Advertencias y Precauciones*:

- Trastornos Cardiacos
- Fallo Renal Agudo
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones de Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática e Insuficiencia Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Aumento de las Toxicidades Fatales y Graves en Combinación con el Melfalán y la Prednisona en Pacientes No Elegibles para Trasplante Recién Diagnosticados

EXPERIENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica médica.

Experiencia de Seguridad con KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple
La seguridad de KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio aleatorio de etiqueta abierta en pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de *Estudios*

LABORATORIO AMIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 1500 M.P. 19726
Co-Director Técnico

3523-APN-DERM#ANMAT

Clínicos. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd se produjeron en 27/392 (7%) de los pacientes en comparación con 27/389 (7%) de los pacientes que fallecieron debido a eventos adversos dentro de los siguientes 30 días de la última dosis de cualquier terapia de Rd. La causa más común de las muertes ocurridas en los pacientes (%) en los dos brazos (KRd frente a Rd) incluyeron cardíaca 10 (3%) frente a 7 (2%), infección 9 (2%) frente a 10 (3%), renal 0 (0%) frente a 1 (< 1%), y otras reacciones adversas 9 (2%) frente a 10 (3%). Se reportaron reacciones adversas graves en el 60% de los pacientes en el brazo KRd y 54% de los pacientes en el brazo Rd. Las reacciones adversas graves más comunes reportadas en el brazo de KRd en comparación con el brazo de Rd fueron neumonía (14% frente a 11%), infección del tracto respiratorio (4% frente a 1,5%), pirexia (4% frente a 2%), y embolia pulmonar (3% frente a 2%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 26% en el grupo de KRd frente al 25% en el brazo de Rd.

Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de KYPROLIS ocurrieron en 12% de los pacientes y las reacciones más comunes fueron la neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%).

Reacciones Adversas Comunes (≥ 10%)
Las reacciones adversas que ocurrieron en los primeros 12 ciclos de la terapia a una tasa del 10% o mayor en el brazo de KRd son presentados en la Tabla 17.

Tabla 17: Reacciones Adversas Más Comunes (≥ 10% en el Brazo de KRd) Ocurridas en los Ciclos 1 a 12 (Régimen de 20/27 mg/m² en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona)

	Brazo de KRd (N = 392) n (%)		Brazo de Rd (N = 389) n (%)	
Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	115 (29)	7 (2)	105 (27)	12 (3)
Constipación	68 (17)	0	53 (14)	1 (0)
Náusea	60 (15)	1 (0)	39 (10)	3 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	109 (28)	21 (5)	104 (27)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	63 (16)	2 (1)	57 (15)	2 (1)
Astenia	53 (14)	11 (3)	46 (12)	7 (2)

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Brazo de KRd (N = 392) n (%)		Brazo de Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Infecciones e Infestaciones				
Infección del trato respiratorio superior	85 (22)	7 (2)	52 (13)	3 (1)
Nasofaringitis	63 (16)	0	43 (11)	0
Bronquitis	54 (14)	5 (1)	39 (10)	2 (1)
Neumonía[a]	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiperglucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	88 (22)	3 (1)	73 (19)	3 (1)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas[b]	43 (11)	7 (2)	37 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	63 (16)	6 (2)	50 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos[c]	91 (23)	2 (1)	52 (13)	0
Disnea[d]	70 (18)	9 (2)	58 (15)	6 (2)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	45 (12)	5 (1)	53 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos, venosos[e]	49 (13)	16 (4)	22 (6)	9 (2)
Hipertensión[f]	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

[a] Neumonía incluye neumonía, bronconeumonía.

[b] Neuropatías periféricas incluye neuropatías periféricas, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora.

[c] Tos incluye tos seca y tos productiva.

[d] Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

[e] Eventos embólicos y trombóticos, venosos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidad, síndrome post trombótico, trombosis venosa.

[f] Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

Hubo 274 (70%) pacientes en el brazo de KRd que recibieron tratamiento más allá del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que surgieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, linfopenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva. infarto de miocardio, isquemia miocárdica, derrame pericárdico.
- **Trastornos del oído:** sordera, tinnitus.

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Farm. Sebastian Gembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla de múltiple órganos, dolor.
- **Infecciones e infestaciones:** gripe, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión.

Reacciones adversas Grado 3 o mayores que ocurrieron durante los Ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial (≥ 2%) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 18 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de ≥ 10% en el brazo de KRd para los pacientes que recibieron terapia de combinación.

Tabla 18: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 (≥ 10% en el Brazo de KRd) en los Ciclos 1 a 12 (Régimen de 20/27 mg/m² en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona)

Anormalidades de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de Linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de Recuento Absoluto de Neutrófilos	152 (39)	140 (36)
Disminución de Fosforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de Plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del Recuento Total de Células Blancas de la Sangre	97 (25)	71 (18)
Disminución de Hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Disminución de Potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona

Experiencia de Seguridad con KYPROLIS en Combinación con Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado de pacientes con mieloma múltiple recidivante. El tratamiento del estudio se describe en la sección de *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron tratamiento durante una

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

mediana de 48 semanas en el brazo de KYPROLIS/dexametasona (Kd) y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) de los pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd frente Vd) incluyeron cardiacos 4 (1%) frente 5 (1%), infecciones 8 (2%) frente 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) frente 4 (1%), pulmonares 3 (1%) frente 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) frente 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) frente 2 (< 1%). Se reportaron reacciones adversas serias en 59% de los pacientes en el brazo de Kd y 40% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos grupos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa grave reportada más frecuentemente (8% frente 9%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% del brazo con Kd frente 26% en el brazo con Vd. La reacción más frecuente que conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardiaca en el brazo de Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 22, 5%).

Reacciones Adversas Comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en los primeros 6 meses de terapia en el brazo de Kd se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones Adversas Más Frecuentemente Reportados (≥ 10% en el Brazo de Kd) Ocurriendo en los Meses 1 a 6 (Régimen de 20/56 mg/m² en Combinación con Dexametasona)

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia[a]	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Nausea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del trato respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas[b,c]	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**	**Cualquier Grado**	**≥ Grado 3**
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Disnea[d]	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos[e]	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión[f]	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona

[a] Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

[b] Neuropatías periféricas incluye neuropatías periféricas, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora.

[c] Ver *Estudios Clínicos*.

[d] Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

[e] Tos incluye tos seca y tos productiva.

[f] Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica de ≥ Grado 2 en el brazo Kd fue del 7% (IC del 95%: 5, 9) frente al 35% (IC del 95%: 31, 39) en el brazo Vd.

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia.
- **Trastornos del oído:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad al medicamento.
- **Infecciones e infestaciones:** bronconeumonía, gastroenteritis influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipostesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de distress respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia.
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido.

LABORATORIO ARIFARMA S.A
Farm. [illegible]
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión.

Anormalidades de Laboratorio
La Tabla 20 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de ≥ 10% en el brazo de Kd.

Tabla 20: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 (≥ 10%) en los Meses 1 a 6 (Régimen de 20/56 mg/m² en Combinación con Dexametasona)

Anormalidades de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (40)
Aumento de ácido úrico	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fosforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de *clearance* de creatinina[a]	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona
[a] Calculado usando la ecuación *Cockcroft-Gault*.

Experiencia de Seguridad con KYPROLIS en Pacientes con Mieloma Múltiple que Recibieron Monoterapia
La seguridad de KYPROLIS, dosificado a 20/27 mg/m² por una infusión de hasta 10 minutos, fue evaluada en ensayos clínicos en los que 598 pacientes con mieloma recidivante y/o resistente al tratamiento que recibieron monoterapia de KYPROLIS empezando con la dosis de 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1 e incrementaron a 27 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8 o Ciclo 2, Día 1. Premedicación con 4 mg de dexametasona fue requerida antes de cada dosis en el Ciclo 1 y fue opcional para ciclos subsecuentes. La edad media fue de 64 años (rango 32 a 87) y aproximadamente 57% eran varones. Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1 a 20) regímenes previos. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 4 (rango 1 a 35).

Se reportaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en 50% de los pacientes en los estudios agrupados de monoterapia (N = 598) con KYPROLIS. Las reacciones adversas graves más comunes fueron neumonía (8%), insuficiencia renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), insuficiencia cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes tratados con KYPROLIS, la incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en los ≥ 65 años y los ≥ 75 años de edad *[ver Uso Geriátrico]*.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrieron en 30/598 (5%) de los pacientes que reciben monoterapia con KYPROLIS. Estas reacciones adversas se relacionan con trastornos cardíacos en 10 (2%) de los pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 (< 1%) pacientes, y otras reacciones adversas en 8 (1%) pacientes. En un ensayo aleatorizado comparando KYPROLIS como agente único frente corticosteroides con ciclofosfamida oral opcional para pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cerrisoli
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

1P-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

KYPROLIS en comparación con el grupo de control en el subgrupo de 48 pacientes ≥ 75 años de edad. La causa más común de suspensión debido a una reacción adversa fue la insuficiencia renal aguda (2%).

La seguridad de la monoterapia de KYPROLIS dosificada a 20/56 mg/m^2 por una infusión de 30 minutos fue evaluada en estudio abierto, multicentrico en pacientes con mieloma recidivante y/o resistente. El tratamiento del estudio esta descrito en la sección *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron una mediana de 4 (rango 1 a 10) regímenes previos.

Las reacciones adversas comunes que ocurrieron a una tasa del 20% o superior con monoterapia de KYPROLIS se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Reacciones Adversas Más Frecuentes (≥ 20%) con Monoterapia de KYPROLIS

	20/56 mg/m^2 vía infusión de 30 minutos (N = 24)		**20/27 mg/m^2 vía infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)**	
Reacción Adversa	**Cualquier Grado n (%)**	**Grado 3 a 5 n (%)**	**Cualquier Grado n (%)**	**Grado 3 a 5 n (%)**
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea[a]	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pirexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Nausea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hipertensión[b]	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Tos[c]	8 (33)	0	134 (22)	2 (< 1)
Vómitos	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Insomnio	7 (29)	0	75 (13)	0
Mareo	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
Incremento de creatinina en la sangre	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
Dolores de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del trato respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

[a] Disnea incluye los términos preferidos de disnea y disnea de esfuerzo.
[b] Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.
[c] Tos incluye tos seca y tos productiva.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 20%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica.
- **Trastornos del oído:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, constipación, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** astenia, reacción en el lugar de infusión, falla de múltiple órganos, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** Insuficiencia hepática.
- **Infecciones e infestaciones:** bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** artralgia, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor en extremidad.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido.
- **Trastornos vasculares:** eventos embólicos y trombóticos, venoso (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión.

Reacciones adversas Grado 3 y mayores que se producen con una incidencia de > 1% incluyen neutropenia febril, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar, e hipotensión.

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 22 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de > 10% para los pacientes que recibieron monoterapia con KYPROLIS.

LABORATORIO VARIFARMA S.A
Farm. Sebastian Gembal
M.N. 15004 M.P. 1972
Co-Director Técnico

Tabla 22: Anormalidades de **Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%)** con **Monoterapia de KYPROLIS**

Anormalidad de Laboratorio	**KYPROLIS 20/56 mg/m²** (N = 24) n (%)	**KYPROLIS 20/27 mg/m²** (N = 598) n (%)
Disminución de linfocitos	15 (63)	151 (25)
Disminución de las plaquetas	11 (46)	184 (31)
Disminución de la hemoglobina	7 (29)	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	3 (13)	71 (12)
Disminución de sodio	2 (8)	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	2 (8)	67 (11)

Experiencia Post-comercialización
Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en la experiencia post-comercialización con KYPROLIS. Debido a que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: síndrome urémico hemolítico (SUH), perforación gastrointestinal, pericarditis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado la aparición aguda de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia después de una dosis de 200 mg de KYPROLIS administrada por error. Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con KYPROLIS.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, los pacientes deben ser monitorizados, específicamente para los efectos secundarios y/o reacciones adversas listadas en la sección de *Reacciones Adversas* y concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
Teléfono: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas:
Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777
Hospital Juan A. Fernández:
Teléfono: (011) 4801-7767/4808-2655

INFORMACION DE ORIENTACION QUE DEBE SER DADA AL PACIENTE

Previo al tratamiento con KYPROLIS, discuta lo siguiente con el paciente:

Trastornos Cardiacos: Aconseje a los pacientes sobre los riesgos y síntomas de la insuficiencia cardiaca e isquemia *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Deshidratación: Aconseje a los pacientes sobre evitar deshidratación, ya que pacientes recibiendo terapia con KYPROLIS pueden experimentar vomito y/o diarrea. Instruir a los pacientes a buscar asesoramiento médico si experimentan síntomas de deshidratación *[ver Advertencias y Precauciones]*.

LABORATORIO AMGEN ARGENTINA
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.I. 19726
Co-Director Técnico

Respiratorio: Aconseje a los pacientes sobre que ellos pueden experimentar tos y dificultad para respirar (disnea) durante el tratamiento con KYPROLIS. Esto ocurre más comúnmente durante el día de la administración. Aconseje a los pacientes contactar a su médico si experimentan dificultad para respirar *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Trombosis Venosa: Informe a los pacientes sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y discuta las opciones para la profilaxis. Aconseje a los pacientes a buscar atención médica de inmediato para síntomas de trombosis venosa y embolismo *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Reacciones de Infusión: Aconseje a los pacientes sobre el riesgo de las reacciones de infusión, y discuta los signos y síntomas comunes de las reacciones de infusión con los pacientes *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Sangrado: Informe a los pacientes que pueden llegar a sufrir moretones o a sangrar con mayor facilidad o que puede tomar más tiempo para detener el sangrado y de reportar a su médico de cualquier sangrado prolongado, inusual o excesivo. Instruir a los pacientes sobre los signos de sangrado oculto *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Hepático: Informe a los pacientes sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática. Aconsejar a los pacientes de contactar a su médico si experimentan ictericia *[ver Advertencias y Precauciones]*.

Otros: Informe a sus pacientes sobre contactar a su médico si experimentaron síntomas neurológicos como dolores de cabeza, confusión, convulsiones o perdida de la visión *[ver Reacciones Adversas* y *Advertencias y Precauciones]*.

Manejo/Operación de Maquinaria: Aconseje a los pacientes que KYPROLIS puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o reducción de la presión sanguínea. No maneje ni opere maquinaria si presenta alguno de estos síntomas *[ver Reacciones Adversas]*.

Embarazo/Lactancia: Aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles sobre utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar el embarazo durante y por lo menos 30 días después del tratamiento con KYPROLIS. Aconsejar a los varones con potencial reproductivo el uso de métodos anticonceptivos efectivos para prevenir el embarazo durante y por lo menos 90 días después del tratamiento con KYPROLIS. Aconsejar a los pacientes sobre contactar inmediatamente a su médico si ocurre un embarazo durante este periodo. Aconsejar a los pacientes sobre no recibir KYPROLIS mientras están embarazadas o amamantando. Si la paciente desea retomar la lactancia luego del tratamiento, aconsejarla de discutir el momento apropiado con su médico *[ver Advertencias y Precauciones* y *Uso en Poblaciones Específicas]*.

Medicamentos Concomitantes: Aconsejar a los pacientes sobre consultar con su médico cualquier medicamento que estén actualmente tomando antes de comenzar el tratamiento con KYPROLIS, o antes de comenzar a tomar una nueva medicación durante el tratamiento con KYPROLIS.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

187

PRESENTACIÓN
Envase contiene ya sea:

- Un vial de dosis única empaquetado individualmente que contiene 30 mg de carfilzomib como torta o polvo liofilizado color blanco a blancuzco.
- Un vial de dosis única empaquetado individualmente que contiene 60 mg de carfilzomib como torta o polvo liofilizado color blanco a blancuzco.

Descartar la porción no utilizada.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN
Conservar en heladera entre 2°C y 8°C. **Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.**

Sólo para uso intravenoso.

Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NO: 57371

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado para:
Onyx Pharmaceuticals, Inc.
Por: Patheon Manufacturing Services LLC.
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos de Norteamérica

Fecha de Última Revisión:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-51263523-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Octubre de 2018

Referencia: 2327-18-0 prospecto kyprolis.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:39 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:40 -03'00'

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Kyprolis®
carfilzomib
vial de un solo uso de 60 mg o 30 mg

Fabricado en los Estados Unidos Venta bajo receta archivada

Lea todo este prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento dado que contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto. Puede que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, contacte a **su médico.**
- Si experimenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Vea la sección 4.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. **QUÉ ES KYPROLIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
2. **ANTES DE UTILIZAR KYPROLIS**
3. **CÓMO UTILIZAR KYPROLIS**
4. **POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
5. **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**
6. **INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES KYPROLIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Carfilzomib es el principio activo de Kyprolis.

Kyprolis es un tipo de medicamento que se utiliza para tratar a pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo para el mieloma múltiple. El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco que produce un tipo de proteínas llamadas inmunoglobulinas).

Kyprolis, también llamado carfilzomib, es un inhibidor del proteosoma. Los proteosomas juegan un papel importante en la función y crecimiento de las células al descomponer las proteínas que están dañadas o que ya no se necesitan. Kyprolis bloquea a los proteosomas, lo cual puede conducir a una excesiva acumulación de proteínas dentro de las células. En algunas células, Kyprolis puede causar la muerte celular, especialmente en las células cancerosas, ya que son más propensas a contener una mayor cantidad de proteínas anormales.

Kyprolis puede ser administrado a usted solo, en combinación con lenalidomida y dexametasona, o solamente con dexametasona. La lenalidomida y la dexametasona son otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

2. ANTES DE UTILIZAR KYPROLIS

Advertencias y precauciones

Antes de que reciba Kyprolis, su médico necesita saber si usted tiene alguno de los problemas que se enumeran a continuación. Si algo de esto le aplica, hable con su médico antes de usar Kyprolis. Usted podría necesitar pruebas adicionales para comprobar que su corazón, riñones e hígado están funcionando correctamente.

- Problemas del corazón, incluyendo historia de dolor de pecho (angina de pecho), ataque al corazón, ritmo cardiaco irregular, alta presión sanguínea o si alguna vez ha recibido una medicina para el corazón
- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad (disnea)
- Problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis
- Problemas del hígado, incluyendo un historial de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N. 15006 M.P. 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51205628-APN-DERM#ANMAT

- Sangrado inusual, incluyendo moretones espontáneos,sangrado de una lesión, como el de un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial, o sangrado interno lo que podría indicar que las plaquetas están bajas
- Coágulos en sus venas (trombosis)
- Cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos

Condiciones de las que podría necesitar estar al tanto

Kyprolis puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves. Informe inmediatamente a su médico si presenta algo de lo siguiente:

- Dolor en el pecho, dificultad para respirar o si hay hinchazón de los tobillos y pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas del corazón
- Dificultad para respirar, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad o tos (disnea), respiración rápida, sensación de no poder respirar suficiente aire, sibilancias o tos, los cuales pueden ser signos de toxicidad pulmonar
- Presión arterial extremadamente alta, dolor severo en el pecho, dolor de cabeza severo, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad severa, lo cuales pueden ser signos de una condición conocida como crisis hipertensiva
- Dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, que pueden ser signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar
- Hinchazón de los tobillos, pies o manos, pérdida de apetito, menor paso de orina o análisis de sangre anormales que pueden ser síntomas de problemas renales o insuficiencia renal
- Un efecto secundario llamado Síndrome de Lisis Tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de las células tumorales que resulta en análisis de sangre anormales y puede causar latidos del corazón irregulares o insuficiencia renal
- Una reacción a la infusión de Kyprolis que puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor en las articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento facial o hinchazón, debilidad, falta de respiración, presión arterial baja, desmayo, rigidez en el pecho, o dolor en el pecho
- Hematomas o sangrado inusual, como un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vómito con sangre, heces oscuras, o sangre roja rutilante en las heces
- Dolor de pierna (el cual puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna), dolor de pecho o dificultad al respirar (el cual puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones)
- Problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor abdominal o hinchazón, náuseas o vómitos
- Sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, que pueden ser señales de una condición de la sangre conocida como microangiopatía trombótica
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), que pueden ser síntomas de una condición neurológica conocida como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (*PRES*)

Usted debe estar al tanto de ciertos síntomas mientras está recibiendo Kyprolis para reducir el riesgo de cualquier problema. Vea la sección 4 para una lista completa de los posibles eventos adversos.

Su médico lo examinará y revisará su historial médico completo. Usted estará sujeto a un monitoreo cercano durante el tratamiento. Se le realizarán pruebas de sangre antes de iniciar Kyprolis, y durante el tratamiento. Esto es para verificar que tiene suficientes células sanguíneas y su hígado y riñones están funcionando adecuadamente. Antes de recibir Kyprolis, su médico o profesional de la salud se asegurará de que está recibiendo suficiente hidratación.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P 19726
Co-Director Técnico

IF-2018-51263628-APN-DERM#ANMAT

Usted debe leer el prospecto de todos los medicamentos que tome en combinación con Kyprolis para que pueda entender la información relacionada con esos medicamentos.

No utilice Kyprolis si usted es alérgico al carfilzomib o a cualquiera de los ingredientes de esta medicina (listados en la sección 6).

Otros medicamentos con Kyprolis

Informe a su profesional de la salud el nombre de todos los medicamentos que esté recibiendo, ha recibido recientemente o que podría recibir en el futuro. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta, como vitaminas o remedios a base de hierbas.

Informe a su doctor si está recibiendo medicamentos utilizados para prevenir el embarazo, tales como anticonceptivos orales u otros anticonceptivos hormonales, ya que puede que no sean adecuados para su uso con Kyprolis.

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Para las mujeres recibiendo Kyprolis
Kyprolis no se debe administrar si usted está tratando de quedar embarazada o si está embarazada. El tratamiento con Kyprolis no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras está recibiendo Kyprolis y por 30 días después de terminar el tratamiento, debe utilizar métodos anticonceptivos confiables para asegurarse de no quedar embarazada. Es importante que informe a su profesional de la salud si está embarazada, piensa que puede estar embarazada, o planea quedar embarazada. Si queda embarazada mientras recibe Kyprolis, notifique a su profesional de la salud inmediatamente.

No debe recibir Kyprolis si está lactando. No se sabe si Kyprolis pasa a la leche materna en humanos. Es importante informarle a su médico si está lactando o planea hacerlo.

Para hombres recibiendo Kyprolis
Mientras está recibiendo Kyprolis y por 90 días después de terminar el tratamiento, debe usar métodos anticonceptivos confiables, como un condón, para asegurarse de que su pareja no quede embarazada. Debe hablar con su doctor acerca de métodos anticonceptivos confiables.

Si su pareja se embaraza mientras usted está recibiendo Kyprolis o dentro de los 90 días después de terminar el tratamiento, notifique a su médico de inmediato.

Conducción y uso de máquinas

Mientras esté siendo tratado con Kyprolis pueden experimentar fatiga, mareos, desmayos y/o disminución de la presión arterial. Esto puede afectar su capacidad para conducir o manejar maquinaria. Si usted tiene estos síntomas, no debe conducir un automóvil o manejar maquinaria.

Kyprolis contiene sodio

Este medicamento contiene 0,3 mmol de sodio (es decir, 7 mg de sodio) por mililitro de solución reconstituida, lo que de ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. CÓMO UTILIZAR KYPROLIS

Kyprolis le será administrado por un profesional de la salud. Kyprolis será infundido en su vena, 2 días seguidos, cada semana por 3 semanas, seguido de una semana sin dosificación. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que Kyprolis será administrado en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

Cuando Kyprolis se administra con lenalidomida y dexametasona, las dosis en el Día 8 y 9 de cada ciclo no se administrarán a partir del Ciclo 13 en adelante.

La dosis se calcula en función de su altura y peso (área de superficie corporal). Su médico determinará la dosis de Kyprolis que usted reciba.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastián Cembal
M.N 15[illegible] M.P 9726
Co-Director Técnico

IF-2018-31265628-APN-DERM#ANMAT

La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento hasta que su enfermedad progrese (empeore). Sin embargo, el tratamiento con Kyprolis también puede ser detenido si usted experimenta eventos adversos que no se pueden manejar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de Kyprolis, pregunte a su profesional de la salud.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los experimentaran. Sin embargo, asegúrese de contactar a su profesional de la salud si usted experimenta cualquiera de los siguientes eventos adversos o si usted nota cualquier otro evento adverso no mencionado aquí.

Otros efectos secundarios incluyen los siguientes:

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
Sangre	Conteo bajo de glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio y fatiga; bajo nivel de plaquetas, que puede causar moretones o sangrado (trombocitopenia); bajo recuento de glóbulos blancos, lo que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre; microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (*TTP/HUS*), que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, e insuficiencia renal aguda
Corazón	Enfermedades del corazón incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva que podría causar la muerte; latidos rápidos, fuertes o irregulares del corazón; una cantidad anormal de fluido entre el corazón y la membrana fibroserosa alrededor del corazón (derrame pericárdico); hinchazón e irritación de la membrana fibroserosa alrededor del corazón (pericarditis)
Pulmón	Dificultad para respirar, tos, tos con flema, hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, líquido en los pulmones, coágulo de sangre en los pulmones, dolor en la garganta, sibilancias, dificultad para respirar, respiración rápida, sangrado en los pulmones
Oído	Zumbido en los oídos (tinnitus)
Ojo	Visión borrosa, cataratas
Inmunitario	Reacción alérgica
Intestinal	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, indigestión, dolor de estómago, dolor de muelas, perforación en estómago, intestino delgado, o intestino grueso (perforación GI), sangrado en el estómago y los intestinos
General	Cansancio (fatiga), fiebre, hinchazón de las manos, pies o tobillos, debilidad muscular, escalofríos, dolor, falla multi-orgánica, reacción en el lugar de la infusión (dolor, enrojecimiento o hinchazón donde recibió la inyección en su vena), reacción a la infusión, dolor de pecho, sensación general de enfermedad o malestar
Hígado	Insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas, bilirrubina, o ácidos biliares en la sangre

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
Co-Director Técnico

IF-2018-61263628-APN-DERM#ANMAT

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
Infecciones	Secreción nasal o congestión nasal, dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, bronquitis, infección del tracto respiratorio, neumonía, infección del tracto urinario, síntomas de gripe (influenza), sepsis (infección sistémica incluyendo la infección en la sangre), infección viral, infección del estómago y el intestino
Análisis de sangre anormales	Análisis de función renal anormales; análisis de función hepática anormales; aumento de los niveles sanguíneos de proteína c-reactiva, glucosa, calcio, ácido úrico, o potasio; disminución de los niveles en sangre de proteína, potasio, magnesio, calcio o fosfato
Metabolismo	Deshidratación, síndrome de lisis tumoral (que puede ser causado por la rápida destrucción de las células tumorales y aumentar los niveles de potasio, ácido úrico, fosfato en la sangre, y puede conducir a insuficiencia renal aguda), disminución de apetito
Músculo	Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, manos o pies, dolor de huesos, dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolores musculares
Sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, estremecimiento o disminución de la sensibilidad en las manos y/o pies, ictus, síndrome de encefalopatía posterior reversible *(PRES)*, con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro
Psiquiátrico	Insomnio (dificultad para dormir), ansiedad
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Piel	Erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración, dolor, hinchazón, irritación o molestias en el lugar de la infusión
Vasos sanguíneos	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), presión arterial extremadamente alta (crisis hipertensiva), sintiéndose demasiado caliente

Si alguno de los eventos adversos se agrava, o si nota cualquier evento adverso no mencionado en este prospecto, informe a su proveedor de atención médica de inmediato.

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

Los viales sin abrir deben conservarse en la heladera (entre 2°C y 8°C). Conservar el vial en el envase original para protegerlo de la luz.

Kyprolis es para un solo uso. Cualquier producto sin utilizar o material de desperdicio debe no desecharse por los desagües. De esta forma, ayudara a proteger el medio ambiente.

No utilice Kyprolis después de la fecha de caducidad impresa en el vial y la caja.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Kyprolis ha sido prescrito por un médico y le será administrado por un médico u otro profesional de la salud.

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. [illegible]
M.N. [illegible] M.P. 9726
Co-Director Técnico

IF-2018-51269528-APN-DERM#ANMAT

133

¿Cuáles son los ingredientes de Kyprolis?

Ingrediente activo: carfilzomib, después de la reconstitución Kyprolis contiene 2 mg/mL de carfilzomib.

Ingredientes inactivos: sulfobutiléter beta-ciclodextrina, ácido cítrico e hidróxido de sodio.

Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

Cuál es el aspecto de Kyprolis y el contenido del vial

Kyprolis se suministra en un vial estéril y se ve como un polvo blanco a blanquecino. El vial de un solo uso se distribuye individualmente en una caja de cartón y contiene una dosis de 60 mg o 30 mg de carfilzomib.

RECORDATORIO
Este producto sólo ha sido prescripto para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

"En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame al ANMAT al 0800-333-1234"

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTION DE RIESGOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57371

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Importado y distribuido por:
Laboratorio Varifarma S.A.
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) - Béccar,
Buenos Aires, Argentina

Elaborado para:
Onyx Pharmaceuticals, Inc.
Por: Patheon Manufacturing Services LLC.
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos de Norteamérica

Fecha de Última Revisión:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Farm. Sebastian Cembal
M.N. 15004 M.P. 19726
Co-Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-51263628-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 11 de Octubre de 2018

Referencia: 2327-18-0 inf pac kyprolis

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:53 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.11 17:07:54 -03'00'