



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 1**

BUENOS AIRES, **1 5 ENE 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007529-15-5 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60,00 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 1**

Que a fojas 421 y 422 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60,00 mg, aprobada por Certificado Nº 57.371 y Disposición Nº 1310/14, propiedad de la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 273 a 356, para los prospectos y de fojas 403 a 420, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1310/14 los prospectos autorizados por las fojas 273 a 300 y la información para el paciente autorizada por las fojas 403 a 408, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 1**


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.371 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007529-15-5

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 1**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

#### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **0.281** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.371 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 60,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1310/14.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000008361-13-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 1310/14.	Prospectos de fs. 273 a 356, corresponde desglosar de fs. 273 a 300. Información para el paciente de fs. 403 a 420, corresponde desglosar de fs. 403 a 408.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización Nº 57.371 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del  
mes de..... **15 ENE 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-007529-15-5

DISPOSICIÓN Nº **0 2 8 1**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**KYPROLIS**  
**CARFILZOMIB**

0281

Polvo liofilizado para inyectable  
Autorizado Bajo Condiciones Especiales

15 ENE 2016

Venta bajo receta archivada

Industria Norteamericana

**Fórmula Cualitativa-Cuantitativa**

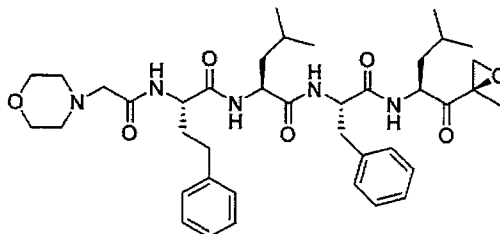
Cada vial contiene:

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

**Descripción**

KYPROLIS (carfilzomib) es un agente antineoplásico disponible únicamente para uso intravenoso. KYPROLIS es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blancuzco y se encuentra disponible como un vial de dosis única. Cada vial de KYPROLIS contiene 60 mg de carfilzomib, 3000 mg de sulfobutileter beta-ciclodextrina, 57,7 mg de ácido cítrico e hidróxido de sodio para el ajuste del pH (pH deseado de 3,5).

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.

**Acción Terapéutica**

Agente antineoplásico. Código ATC: L01XX.

**Indicaciones**

Terapia en Combinación

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

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12451 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

### Monoterapia

KYPROLIS está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias anteriores, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y que han demostrado progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días de finalizada la última terapia [ver *Estudios Clínicos*]. Los beneficios clínicos, tales como mejoras en la sobrevida o de los síntomas, no se han sido verificados.

### **Características farmacológicas**

#### Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxiketona inhibidor del proteasoma que se une irreversiblemente a los sitios activos del proteasoma 20S con terminal-N que contienen treonina, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteasoma 26S. Carfilzomib tuvo actividades antiproliferativas y proapoptóticas *in vitro* en células cancerosas sólidas o hematológicas. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteasoma 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 proteasoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de carfilzomib  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$  con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron a una inhibición del  $\geq 80\%$  de la actividad CT-L del proteasoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de carfilzomib  $20 \text{ mg/m}^2$  como agente único resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molecular (LMP2) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo-1 (MECL1) de la proteasoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteasoma se mantuvo durante  $\geq 48$  horas luego de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación.

#### **Farmacocinética**

Absorción: Los valores de  $C_{\max}$  y ABC luego de una dosis única por vía intravenosa de  $27 \text{ mg/m}^2$  fue de  $4232 \text{ ng/mL}$  y  $379 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ , respectivamente. Luego de dosis repetidas de carfilzomib a  $15$  y  $20 \text{ mg/m}^2$ , la exposición sistémica (ABC) y la vida media fueron similares en los Días 1 a 15 ó 16 del Ciclo 1, lo que sugiere que no hubo acumulación sistémica de carfilzomib. A dosis entre  $20$  y  $36 \text{ mg/m}^2$ , hubo un incremento dosis-dependiente en la exposición.

Distribución: El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de  $20 \text{ mg/m}^2$  de carfilzomib fue de  $28 \text{ L}$ . 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  $4 \mu\text{M}$ .

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 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.

0281



Eliminación: Luego de la administración por vía intravenosa de las dosis  $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ , carfilzomib fue rápidamente eliminado de la circulación sistémica con una vida media  $\leq 1$  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).

Edad: Análisis de farmacocinética poblacional que incluyeron pacientes de 35 a 87,6 años de edad indican que la farmacocinética de carfilzomib no está influenciada por la edad.

Género: Análisis de farmacocinética poblacional indican que la farmacocinética de carfilzomib no está influenciada por el género.

Insuficiencia hepática: No se han completado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal: Se llevó a cabo un estudio de farmacocinética en donde 50 pacientes con mieloma múltiple que habían presentado diversos grados de insuficiencia renal estaban clasificados conforme a su clearance de creatinina (CLcr) en los siguientes grupos: función normal (CLcr  $> 80 \text{ mL/min}$ ,  $n = 12$ ), insuficiencia leve (CLcr  $50\text{--}80 \text{ mL/min}$ ,  $n = 12$ ), insuficiencia moderada (CLcr  $30\text{--}49 \text{ mL/min}$ ,  $n = 10$ ), insuficiencia grave (CLcr  $< 30 \text{ mL/min}$ ,  $n = 8$ ) y diálisis crónica ( $n = 8$ ). KYPROLIS fue administrado como agente único por vía intravenosa a lo largo de 2 a 10 minutos, en dos días consecutivos por semana durante tres semanas (Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de reposo de 12 días cada 28 días. Los pacientes recibieron una dosis inicial de  $15 \text{ mg/m}^2$ , que se podría aumentar a  $20 \text{ mg/m}^2$  al iniciar el Ciclo 2 si los  $15 \text{ mg/m}^2$  hubieran sido tolerados correctamente en el Ciclo 1. En este estudio, el estado de la función renal no tuvo ningún efecto en el clearance o exposición de carfilzomib luego de la administración de una dosis única o repetida [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

Citocromo P450: En un estudio *in vitro* que utilizó microsomas de hígado humano, carfilzomib mostró inhibición directa ( $K_i = 1.7$  micromolar) y dependiente del tiempo ( $K_i = 11$  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.

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

Laboratorio Varifarma S.A  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica





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 (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<sup>2</sup> 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  $\geq 2$  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<sup>2</sup> 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

El estudio 1 fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico que evaluó la combinación de KYPROLIS con lenalidomida y dexametasona en dosis bajas (KRd) frente a solo lenalidomida y dosis bajas de dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivante que recibieron de 1 a 3 líneas previas 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, tasas de clearance de creatinina  $< 50$  mL/min, insuficiencia cardíaca congestiva Clase III a IV según la New York Heart Association, o infarto de miocardio en los últimos 4 meses. El tratamiento con KYPROLIS fue administrado por un máximo de 18 ciclos, a menos que fuese discontinuado 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.

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 Marifarma S.A  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12451 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

**Tabla 1: Demografía y Características Iniciales de la Enfermedad en el Estudio 1**  
**(Terapia de Combinación para el Mieloma Múltiple Recidivante)**

Características	Terapia de Combinación KRd	
	Brazo KRd (N = 396)	Brazo Rd (N = 396)
Edad, Años Promedio (min, max)	64.0 (38, 87)	65.0 (31, 91)
Grupo Etario, $\geq 75$ 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 <sup>a</sup>	7 (2)	8 (2)
Número de Regímenes Previos		
1	184 (46%)	157 (40%)
2	120 (30%)	139 (35%)
3 <sup>b</sup>	92 (23%)	100 (25%)
Trasplantes anteriores	217 (55%)	229 (58%)
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%)	152 (38%)
III	73 (18%)	82 (21%)
CrCL, mL/min Mediana (min, max)	78.6 (38.7, 211.9)	79.2 (30.0, 207.8)
30 a < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 a < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Resistente a la última Terapia, n (%)	(28%)	(30%)
Resistente en cualquier momento a (%):		
Bortezomib	(15%)	(15%)
Lenalidomide	(7%)	(7%)
Bortezomib + IMiD	(6%)	(7%)

ECOG PS = Estado de Desempeño según el Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL= clearance de creatinina; IgG = inmunoglobulina G; IMiD = inmunomoduladores; ISS = Sistema Internacional de Estadificación ; KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dosis baja de dexametasona; Rd = lenalidomida y dosis baja de dexametasona

<sup>a</sup> Incluye Otro, Asiático/Nativo Hawaiano/Otro Isleño de Pacífico, o Indio Americano o Nativo de Alaska.

<sup>b</sup> Incluyendo 2 pacientes con 4 regímenes previos.

Los pacientes en el brazo de KYPROLIS, Revlimid (lenalidomida) y dosis baja de dexametasona (KRd) demostraron mejoría en la supervivencia libre de progresión (PFS) en

Laboratorio Varifarma S.  
 Farm. Silvina Gosi  
 M.N. 12151 M.P. 1460.  
 Co-Directora Técnica.

comparación con aquellos en el grupo de lenalidomida y dosis baja de dexametasona (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 uniforme del 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 (IC del 95%: 23,3 a 30,5 meses) en el brazo de KRd frente a 17,6 meses (IC del 95%: 15,0 a 20,6 meses) del brazo de lenalidomida y dosis baja de dexametasona (Rd) (ver Tabla 2).

Los resultados de supervivencia global (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)**

	Terapia de Combinación KRd	
	Brazo KRd <sup>a</sup> (N = 396)	Brazo Rd (N = 396)
Mediana de Meses de PFS (IC del 95%)	26.3 (23.3, 30.5)	17.6 (15.0, 20.6)
HR (95% CI); valor-p de 2 caras <sup>b</sup>	0.69 (0.57, 0.83); 0.0001	
ORR n (%)	345 (87)	264 (67)
sCR	56 (14)	17 (4)
CR	70 (18)	20 (5)
VGPR	151 (38)	123 (31)
PR	68 (17)	104 (26)

CI = Intervalo de Confianza; CR = Respuesta Completa; EBMT = Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; IMWG = Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma; KRd = Kyprolis, lenalidomida y dosis baja de dexametasona; ORR = tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión; Rd = lenalidomida y dosis baja de dexametasona; sCR = respuesta completa estricta; VGPR = muy buena respuesta parcial

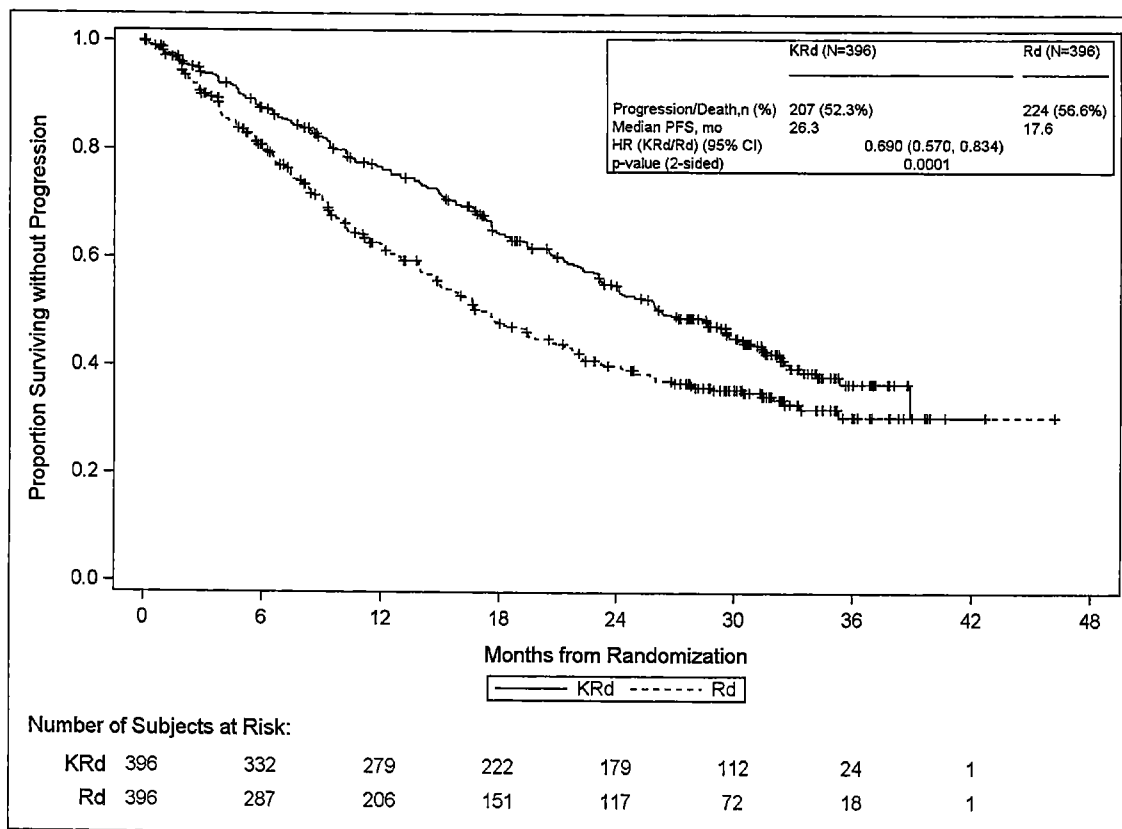
<sup>a</sup> Como lo determinó un Comité de Revisión Independiente usando los criterios de respuesta uniforme del IMWG/EBMT.

<sup>b</sup> Estadísticamente significativo.

La mediana de la duración de la respuesta fue de 28,6 meses (IC del 95%: 24,9 a 31,3 meses) para los 345 pacientes que lograron una respuesta en el brazo de KRd y 21,2 meses (IC del 95%: 16,7 a 25,8 meses) 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 Silvana Gosis  
 M.N. 12151 M.P. 14606  
 Co-Directora Técnica

**Figura 1: Curva de Supervivencia Libre de Progresión Kaplan-Meier en Mieloma Múltiple Recidivante en el Estudio 1**



CI = Intervalo de Confianza; EBMT = Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; HR = Tasa de riesgo; IMWG = Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG); KRd = Kyprolis, lenalidomida y dosis baja de dexametasona; mo = meses; PFS = supervivencia libre de progresión; Rd = brazo de lenalidomida y dosis baja de dexametasona

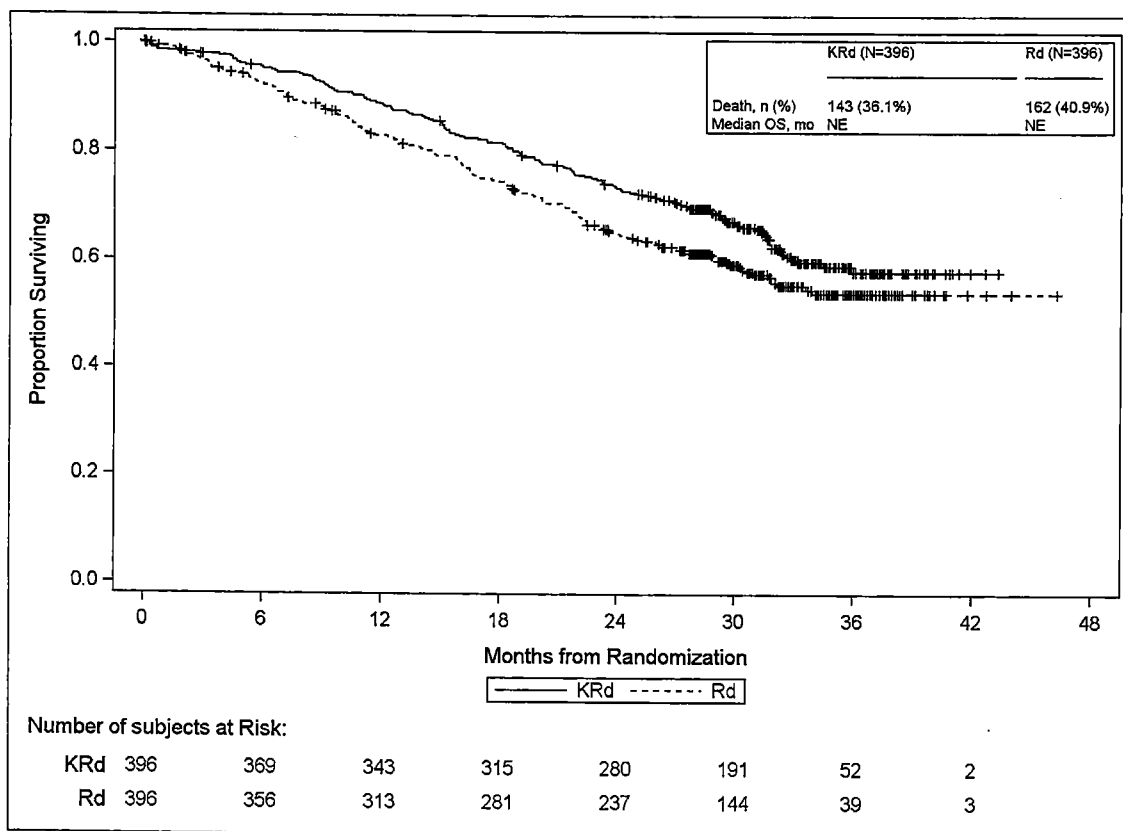
Note: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta uniforme del IMWG/EBMT.

Laboratorio Valfarma S.  
Farm. Silvana Gosc  
M.N. 12151 M.P. 14600  
Co-Directora Técnica

0281



**Figura 2: Curva Interina de Supervivencia Global Kaplan-Meier en Mieloma Múltiple Recidivante en el Estudio 1**



KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dosis baja de dexametasona; NE = No estimable; OS = Supervivencia global;

PFS = supervivencia libre de progresión; Rd = brazo de lenalidomida y dosis baja de dexametasona

Nota: El análisis interino de OS no cumplió con el límite de terminación temprana especificado en el protocolo para OS

### Monoterapia para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante

El estudio 2 fue un ensayo clínico multicéntrico de un solo brazo de monoterapia con KYPROLIS. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recidivante que se habían sometido al menos a dos tratamientos anteriores (incluido el tratamiento con bortezomib y talidomida y/o lenalidomida). Los pacientes que participaron en el ensayo sufrían de una enfermedad con una respuesta del 25% o inferior al tratamiento más reciente o de una progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días del tratamiento más reciente. Los pacientes fueron excluidos del ensayo si eran resistentes a todas las terapias previas, o aquellos con niveles de bilirrubina total  $\geq 2 \times$  límite superior de normal (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 durante 2 a 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  $20 \text{ mg/m}^2$  por dosis en el Ciclo 1, y  $27 \text{ mg/m}^2$  en los ciclos subsiguientes. Se administraron 4 mg de Dexametasona por vía oral o mediante

Laboratorio Farifarma S.A.  
Farm. Sylvia Góis  
M.N. 12/13 / M.P. 14/06  
Co-Directora Técnica

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 muestran en la Tabla 3 de modo resumido.

**Tabla 3: Demografía y Características Iniciales de la Enfermedad en el Estudio 2**  
(Monoterapia para Mieloma Múltiple Recidivante y Resistente)

Características	Número de pacientes (%)
<b>Características de los pacientes</b>	
Participantes	266 (100)
Edad promedio, años (rango)	63.0 (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)
<b>Características de la enfermedad</b>	
Número de Regímenes Previos (promedio)	5 <sup>a</sup>
Trasplantes Anteriores	198 (74)
Estado de Resistencia al Tratamiento Más Reciente <sup>b</sup>	
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, promedio (rango)	5.35 (0.5, 22.3)
Afectación de las células plasmáticas (< 50% / ≥ 50% / se desconoce o falta)	143 (54) / 106 (40) / 17 (6)
ISS, n (%)	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Citogenética o análisis FISH	
Normal/Favorable	159 (60)
Pronóstico insatisfactorio	75 (28)
Se desconoce/No se evaluó	32 (12)
Clearance de creatinina < 30 (mL/min)	6 (2)

<sup>a</sup> Rango: 1, 20.

<sup>b</sup> Las categorías del estado de resistencia surgen de la evaluación programática mediante la utilización de datos de laboratorio disponibles.

El número promedio de ciclos iniciados fue cuatro. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta general (ORR) conforme la determinó la evaluación del Comité de Revisión Independiente mediante la utilización de criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma. La ORR (la respuesta rigurosa total [sCR] + respuesta total [CR] + buena respuesta parcial [VGPR] + respuesta parcial [PR]) fue del 22,9% (IC 95%: 18,0, 28,5) (N = 266) (ver Tabla 4). La duración promedio de la respuesta (DOR) fue de 7,8 meses (IC 95%: 5,6, 9,2).

**Tabla 4: Categorización de las Respuestas**

Laboratorio Varifarma S.r.l.  
Farm. Silvia Gosis  
M.N. 12751 M.P. 1460t  
Co-Directora Técnica

Características	Pacientes del Estudio n (%)
Número de pacientes (%)	266 (100)
Categoría de respuesta <sup>a</sup>	
Respuesta total	1 (0)
Buena respuesta parcial	13 (5)
Respuesta parcial	47 (18)
Respuesta general	61 (23)
95% CI <sup>b</sup>	(18.0, 23)

<sup>a</sup> Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

<sup>b</sup> Intervalo de confianza exacto.

### Posología y forma de administración

#### KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Para el régimen de combinación, 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 5. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m<sup>2</sup> en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, aumentar a una dosis objetivo de 27 mg/m<sup>2</sup> en el Día 8 del Ciclo 1. En el ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS en el día 8 y 9. Suspender KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1-21 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.

Laboratorio Viantan S. de RL  
Farm. Silvina Gossi  
M.N. 12757 M.F. 486  
Co-Directora Técnica.

Tabla 5: KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
<b>KYPROLIS (mg/m<sup>2</sup>):</b>	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexametasona</b>	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
<b>Lenalidomida</b>	25 mg diarios									-	-
	Ciclo 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Day 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
<b>KYPROLIS (mg/m<sup>2</sup>):</b>	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
<b>Dexametasona</b>	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
<b>Lenalidomida</b>	25 mg diarios									-	-
	Ciclos 13 y siguientes <sup>a</sup>										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28
<b>KYPROLIS (mg/m<sup>2</sup>):</b>	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
<b>Dexametasona</b>	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-	-	40 mg	-
<b>Lenalidomida</b>	25 mg diarios										

<sup>a</sup> 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. 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.

#### Monoterapia con KYPROLIS

Administre KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos, en dos días consecutivos, todas las semanas durante un período de tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 6. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m<sup>2</sup> en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar a una dosis objetivo de 27 mg/m<sup>2</sup> en el Día 8 del Ciclo 1. Del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de KYPROLIS. Continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable



02811



**Tabla 6: Régimen de Dosis de KYPROLIS para Pacientes con Mieloma Múltiple**

KYPROLIS (mg/m <sup>2</sup> ):	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	20	20	Sin dosis	27	27	Sin dosis	27	27	Sin dosis	Sin dosis
KYPROLIS (mg/m <sup>2</sup> ):	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	27	27	Sin dosis	27	27	Sin dosis	27	27	Sin dosis	Sin dosis
KYPROLIS (mg/m <sup>2</sup> ):	Ciclos 13 y siguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	27	27	Sin dosis	Sin dosis	Sin dosis	Sin dosis	27	27	Sin dosis	Sin dosis

#### Hidratación y control de los fluidos

Se requiere una hidratación adecuada previa a la dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada 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 a los requerimientos 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 cardíaca [ver *Advertencias y Precauciones*].

#### Pre-medicaciones

Pre-medicar al paciente con 4 mg de Dexametasona por vía 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 la intensidad de las reacciones de infusión [ver *Advertencias y Precauciones*]. Vuelva a administrar la pre-medicación con Dexametasona (4 mg por vía oral o intravenosa) si estos síntomas ocurren durante los ciclos subsiguientes.

#### Administración

Infundir durante 10 minutos. 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.

Laboratorio Farifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

### Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de KYPROLIS usando el área de superficie corporal real del paciente al inicio. Los pacientes con una superficie corporal mayor a  $2,2 \text{ m}^2$  deben recibir una dosis con base a una superficie corporal de  $2,2 \text{ m}^2$ .

### Tromboprofilaxis

La tromboprofilaxis es recomendada para pacientes que están siendo tratados con la combinación de KYPROLIS, lenalidomida y 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 en pacientes que están siendo tratados con KYPROLIS para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster.

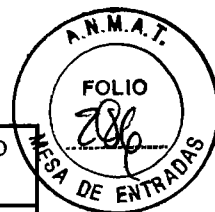
### Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. En la Tabla 7 se muestran las acciones y modificaciones de las dosis recomendadas. Consulte la Información para Prescribir de la lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

**Tabla 7: Modificaciones de la Dosis a causa de la Toxicidad<sup>a</sup> durante el Tratamiento con KYPROLIS**

Toxicidad hematológica	Medidas recomendadas
Recuento absoluto de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se recupera a <math>\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}</math>, continuar al mismo nivel de dosis</li> </ul> </li> <li>Para caídas posteriores a <math>&lt; 0.5 \times 10^9/\text{L}</math>, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS<sup>a</sup></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plaquetas <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{L}</math> o evidencia de sangrado con trombocitopenia [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se recupera a <math>\geq 10 \times 10^9/\text{L}</math> y/o el sangrado es controlado, continuar al mismo nivel de dosis</li> </ul> </li> <li>Para caídas posteriores a <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{L}</math>, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS<sup>a</sup></li> </ul>
Toxicidad Renal	Medidas recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> <li>Creatinina Sérica <math>\geq 2 \times</math> línea basal, o</li> <li>Clearance de creatinina <math>&lt; 15 \text{ mL/min}</math>, o clearance de creatinina disminuye a <math>\leq 50\%</math> de la línea basal, o necesidad de diálisis [ver <i>Advertencias y Precauciones</i>]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender la dosis y continuar el monitoreo de la función renal (creatinina sérica o clearance de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> <li>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<sup>a</sup></li> <li>Si no es atribuible a KYPROLIS, la dosificación puede reanudarse a discreción del médico</li> </ul> </li> <li>Para los pacientes en diálisis recibiendo KYPROLIS,</li> </ul>

0281



	la dosis será administrada después del procedimiento de diálisis
<b>Otras toxicidades no-hematológicas</b>	<b>Medidas recomendadas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas las demás toxicidades no-hematológicas graves y potencialmente mortales<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender hasta que se resuelva o regrese a la línea basal</li> <li>• Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a 1 (una) reducción del nivel de dosis<sup>a</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> De 27 mg/m<sup>2</sup> a 20 mg/m<sup>2</sup> o de 20 mg/m<sup>2</sup> a 15 mg/m<sup>2</sup> es considerado 1 (una) reducción del nivel dosis.

<sup>b</sup> Grados 3 y 4 CTCAE

#### Precauciones para la administración

La cantidad de KYPROLIS contenida en un vial de uso único (60 mg de carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Se debe calcular minuciosamente la cantidad administrada para evitar la sobredosificación.

No mezclar KYPROLIS con otros productos medicinales ni administrarlo por medio de infusión con otros productos medicinales. Se deberá enjuagar la línea de administración intravenosa con una solución salina normal o con solución de dextrosa inyectable al 5% inmediatamente antes y después de la administración de KYPROLIS. No se debe administrar KYPROLIS como un bolo. KYPROLIS se debe administrar en un término de 10 minutos.

#### 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. La cantidad de KYPROLIS contenida en un vial de dosis única (60 mg de carfilzomib) puede exceder la dosis requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la cantidad entregada para evitar la sobredosificación. 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.

#### Pasos para la reconstitución/preparación:

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
2. Calcular la dosis (mg/m<sup>2</sup>) 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<sup>2</sup> deben recibir una dosis en base a una BSA de 2,2 m<sup>2</sup>. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menos de o igual al 20%.
  - a. Reconstituir asépticamente cada uno de los viales mediante la inyección lenta de 29 mL de Agua Estéril para Inyección USP, dirigiendo la solución hacia la CARA INTERNA DEL VIAL para reducir la formación de espuma.

Laboratorio Varitama S. de RL  
Farm. Silvana Gosi  
M.N. 2157 M.F. 1460L  
Co-Directora Técnica



3. 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.
4. 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.
5. Desechar la porción no utilizada que queda en el vial.
6. Opcionalmente, KYPROLIS se puede administrar en una bolsa intravenosa.
7. Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, extraer la dosis calculada del vial [ver *Posología y forma de administración*] y diluir en la bolsa intravenosa de 50 mL conteniendo Dextrosa para Inyectable USP al 5%.

La estabilidad de KYPROLIS reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se muestra en la Tabla 8.

**Tabla 8: Estabilidad de KYPROLIS reconstituido**

Condiciones de Almacenamiento de KYPROLIS Reconstituido	Estabilidad <sup>a</sup> por Envase		
	Vial	Jeringa	Bolsa Intravenosa (DSW <sup>b</sup> )
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

<sup>a</sup> El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas.

<sup>b</sup> Solución de Dextrosa para Inyectable al 5%, USP.

### Contraindicaciones

No se conocen.

### Advertencias y precauciones

#### Toxicidades cardíacas

Tras la administración de KYPROLIS, ha ocurrido la aparición o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), miocardiopatía restrictiva, isquemia del miocardio e infarto de miocardio incluyendo fatalidades. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos se produjeron típicamente en el curso temprano de la terapia con KYPROLIS (< 5 ciclos). Ha ocurrido muerte por paro cardíaco a un día de la administración de KYPROLIS.

Laboratorio y Farmacia S.r.  
Farm. Silvina Gosi:  
M.N. 12751 M.F. 14604  
Co-Directora Técnica:

Suspenda el tratamiento con KYPROLIS en caso de eventos adversos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta que se alcance la recuperación, y evalúe retomar el tratamiento con KYPROLIS a 1 (una) reducción del nivel de dosis con base en una evaluación de riesgo/beneficio [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

Aunque se requiere una hidratación adecuada antes de cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben ser vigilados para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. Ajuste el consumo total de los líquidos según el criterio clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca basal o que están en riesgo de insuficiencia cardíaca [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

En pacientes  $\geq 75$  años de edad, se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca. Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca clase III y IV conforme a la New York Heart Association, infarto al miocardio y aquéllos que presentaron anomalías no controladas por la medicación, no fueron elegibles para los ensayos clínicos. Estos pacientes tienen mayores posibilidades de sufrir complicaciones cardíacas.

#### Fallo renal agudo

Han ocurrido casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben KYPROLIS. En un ensayo controlado aleatorio que evalúa KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona, han ocurrido eventos adversos de insuficiencia renal (daño renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal) con una incidencia de aproximadamente 8%. La insuficiencia renal aguda se reportó con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado recidivante y resistente que recibieron monoterapia de KYPROLIS. Este riesgo fue mayor en los pacientes con una reducción en el clearance de creatinina basal (calculado mediante la ecuación Cockcroft y Gault). Vigilar la función renal mediante la medición periódica de creatinina sérica y/o el clearance estimado de creatinina. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

#### Toxicidad Pulmonar

Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (ARDS), insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, tal como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial, se han producido en menos del 1% de los pacientes que reciben KYPROLIS. Algunos eventos han sido fatales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por fármacos, descontinúe KYPROLIS [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

#### Hipertensión pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar (PAH) en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con KYPROLIS y fue grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evalúe por medio de una ecografía cardíaca y/u otros análisis conforme se indica. Suspenda el tratamiento con KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial, y considere el reinicio del tratamiento con KYPROLIS con base en un análisis de riesgo/beneficio [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

#### Disnea

Se registró disnea en el 28% de los pacientes tratados con KYPROLIS y fue de Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Detenga KYPROLIS para disnea Grados 3 y 4 hasta que sea resuelta o vuelva a la situación inicial. Considere el reinicio de KYPROLIS con base en un análisis de riesgo/beneficio [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades y Reacciones Adversas*].

### Hipertensión

Hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva, ha sido observada con KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido fatales. Vigilar la presión arterial regularmente en todos los pacientes. Si la hipertensión no puede controlarse adecuadamente, suspenda KYPROLIS y evalúe. Considere el reinicio de KYPROLIS con base en un análisis de riesgo/beneficio [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

### Trombosis venosa

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se han observado con KYPROLIS. En un estudio que evaluó KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo de combinación de KYPROLIS, frente al 6% en el brazo de control. Con la monoterapia de KYPROLIS, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 2%. La trombopprofilaxis está recomendada y debe basarse en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente, el régimen de tratamiento, y el estado clínico.

### Reacciones de infusión

Las reacciones de infusión, incluyendo reacciones que ponen en peligro la vida, han ocurrido en pacientes que reciben KYPROLIS. Síntomas sistémicos, incluidos fiebre, temblores, artralgia, mialgia, lavado facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, dolor de pecho o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente después o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de KYPROLIS. Administre dexametasona con anterioridad a la administración de KYPROLIS para reducir la incidencia e intensidad de las reacciones de infusión [ver *Pre-medicación*]. Informar a los pacientes acerca de los riesgos y síntomas, y consultar de inmediato al médico si presenta síntomas de una reacción de infusión [ver *Recomendaciones para el paciente*].

### Síndrome de lisis tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral (TLS), incluyendo resultados fatales, han sido reportados en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y con una carga tumoral alta deben ser considerados como pacientes con altas posibilidades de presentar TLS. Asegúrese de que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario [ver *Hidratación y control de los fluidos*]. Monitorear las evidencias de TLS durante el tratamiento y, de presentarse, resuélvalo de inmediato, incluyendo la interrupción del tratamiento con KYPROLIS hasta la resolución del TLS [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

### Trombocitopenia

KYPROLIS causa trombocitopenia con bajos recuentos de plaquetas observados entre el Día 8 y el Día 15 de cada ciclo de 28 días, con la recuperación de recuentos de plaquetas hasta alcanzar la situación inicial usualmente para el inicio del siguiente ciclo [ver *Reacciones Adversas*]. La trombocitopenia fue reportada en aproximadamente 40% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Vigile frecuentemente el recuento de plaquetas durante el tratamiento con KYPROLIS. Reduzca o suspenda la dosis cuando sea apropiado [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades*].

### Toxicidad hepática e insuficiencia hepática

Se reportaron casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (< 1%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede causar aumentos en el nivel de transaminasas séricas. Vigile regularmente las enzimas hepáticas. Reduzca o suspenda la dosis cuando sea apropiado [ver *Modificaciones de la dosis a causa de las toxicidades y Reacciones Adversas, Experiencia de los Ensayos Clínicos*].

#### Púrpura trombocitopénica trombótica / síndrome urémico hemolítico

Casos de púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS) incluyendo resultados fatales han sido reportados en pacientes que reciben KYPROLIS. Vigile los signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospecha el diagnóstico, detenga el tratamiento con KYPROLIS y evalúe. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, KYPROLIS puede reiniciarse. La seguridad de reiniciar la terapia de KYPROLIS en pacientes que previamente experimentan TTP/HUS no es conocida.

#### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Casos de PRES han sido reportados en pacientes recibiendo KYPROLIS. El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS), es un desorden neurológico raro, el cual se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia, y otras perturbaciones visuales y neurológicas, junto con hipertensión, y el diagnóstico se confirma por imagen neuro-radiológica (MRI). Se han reportado casos de PRES en pacientes que recibieron KYPROLIS. Discontinúe KYPROLIS si hay sospecha de PRES. No se conoce la seguridad de reiniciar la terapia de KYPROLIS en pacientes que previamente experimentaron PRES.

#### Toxicidad embriofetal

KYPROLIS puede causar daños al feto cuando se le administra a una mujer embarazada, basado en su mecanismo de acción y los resultados obtenidos en animales. No se han realizado estudios adecuados y rigurosamente controlados en mujeres embarazadas sometidas al tratamiento con KYPROLIS. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal en conejos preñados en dosis que fueron inferiores a las de los pacientes que recibían la dosis recomendada.

Se debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. En caso de administrar este fármaco 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 [ver *Uso en Poblaciones Específicas, Embarazo*].

#### **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 influya en la exposición de otros fármacos [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].

#### **Uso en poblaciones específicas**

##### Embarazo

Categoría D de embarazo [ver *Advertencias y Precauciones, Toxicidad embriofetal*]. KYPROLIS, un inhibidor del proteasoma, 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. 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  $\geq 0,4$  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<sup>2</sup> en base a su superficie corporal.

#### Madres en período de lactancia

No hay información sobre la presencia de KYPROLIS en la leche humana, efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de KYPROLIS por parte de la madre y los efectos adversos potenciales de KYPROLIS en el lactante, o de la condición materna subyacente.

#### Fertilidad

KYPROLIS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Aconseje a las mujeres de potencial reproductivo sobre utilizar medidas anticonceptivas eficaces para prevenir el embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS y durante al menos 2 semanas después de la finalización de la terapia.

#### Uso pediátrico

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

#### Uso geriátrico

De 598 pacientes tratados con monoterapia de KYPROLIS, 293 pacientes (49%) fueron  $\geq 65$  años de edad y 96 pacientes (16%) fueron  $\geq 75$  años de edad. La mediana de edad fue de 64 años. La incidencia de acontecimientos 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  $\geq 75$  años de edad [ver *Advertencias y Precauciones - Toxicidades Cardiacas*]. En el estudio de monoterapia de un brazo de 266 pacientes, no se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos y los pacientes más jóvenes.

De 392 pacientes tratados con KYPROLIS en combinación con lenalidomida y dexametasona, 185 pacientes (47%) fueron  $\geq 65$  años de edad y 43 pacientes (11%) fueron  $\geq 75$  años de edad. La mediana de edad fue de 64 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre estos y los pacientes más jóvenes. La incidencia de acontecimientos 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  $\geq 75$  años de edad [ver *Advertencias y Precauciones - Toxicidades Cardiacas*].

#### Insuficiencia renal

Laboratorio Farmatama S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica



No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal leve, moderada o grave, o pacientes en diálisis 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 diálisis crónica. En este estudio, la farmacocinética de KYPROLIS no se vio afectada por el grado de insuficiencia renal inicial, incluidos los pacientes sometidos a diálisis. 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 diálisis [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].

#### Insuficiencia hepática

No fue analizada la seguridad, eficacia y farmacocinética de KYPROLIS en pacientes con insuficiencia hepática inicial. Los pacientes con los siguientes valores de laboratorio fueron excluidos de los ensayos clínicos de KYPROLIS: ALT/AST  $\geq 3 \times$  límite superior de normal (ULN) y bilirrubina  $\geq 2 \times$  ULN [ver *Farmacología Clínica, Farmacocinética*].

#### Insuficiencia cardíaca

Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca clase III y IV conforme a la New York Heart Association o infarto de miocardio reciente (de 3 a 6 meses en diferentes protocolos), no fueron elegibles para los ensayos clínicos. La seguridad en este grupo de pacientes no ha sido evaluada.

#### **Reacciones adversas**

A continuación se detallan las reacciones adversas que se explican en profundidad en la sección *Advertencias y Precauciones*:

- Toxicidades Cardíacas
- Fallo Renal Agudo
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión pulmonar.
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones de Infusión.
- Trombocitopenia.
- Toxicidad hepática e insuficiencia hepática.
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica / Síndrome Urémico Hemolítico
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

#### 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*

*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 eventos adversos 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 otros eventos adversos 9 (2%) frente a 10 (3%). Se reportaron eventos adversos graves en el 60% de los pacientes en el brazo KRd y 54% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos graves más comunes reportados 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 evento adverso ocurrió en 26% en el grupo de KRd frente al 25% en el grupo de Rd. Los eventos adversos que provocaron la interrupción de KYPROLIS ocurrieron en 12% de los pacientes y los eventos más comunes fueron la neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%).

#### Eventos Adversos Comunes ( $\geq 10\%$ )

Los eventos adversos 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 9.

**Tabla 9: Eventos Adversos Comunes ( $\geq 10\%$  en el Brazo de KRd) Ocurridos en los Ciclos 1–12 (Terapia en Combinación)**

Sistema de Clasificación de Órganos	Brazo KRd (N = 392)		Brazo Rd (N = 389)	
	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>				
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%)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>				
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%)
<b>Trastornos Generales y condiciones en el Lugar de Administración</b>				
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%)
<b>Infecciones e Infestaciones</b>				

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 <sup>a</sup>	54 (14%)	35 (9%)	43 (11%)	27 (7%)
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>				
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%)
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>				
Espasmos Musculares	88 (22%)	3 (1%)	73 (19%)	3 (1%)
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>				
Neuropatías Periféricas NEC <sup>b</sup>	43 (11%)	7 (2%)	37 (10%)	4 (1%)
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>				
Insomnio	63 (16%)	6 (2%)	50 (13%)	8 (2%)
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>				
Tos	85 (22%)	1 (0%)	46 (12%)	0
Disnea <sup>c</sup>	70 (18%)	9 (2%)	58 (15%)	6 (2%)
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>				
Sarpullido	45 (12%)	5 (1%)	53 (14%)	5 (1%)
<b>Trastornos Vasculares</b>				
Eventos embólicos y trombóticos, Venosos <sup>d</sup>	49 (13%)	16 (4%)	22 (6%)	9 (2%)
Hipertensión <sup>e</sup>	41 (11%)	12 (3%)	15 (4%)	4 (1%)

KRd = Kyprolis, lenalidomida, y dosis baja de dexametasona; Rd = lenalidomida y dosis baja de dexametasona

<sup>a</sup> Neumonía incluye los términos preferidos de neumonía, bronconeumonía.

<sup>b</sup> Neuropatías periféricas NEC incluye los términos preferidos bajo HLT neuropatías periféricas NEC.

<sup>c</sup> Disnea incluye los términos preferidos de disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>d</sup> Eventos embólicos y trombóticos, venosos incluyen términos preferidos en MedRA SMQ búsqueda reducida de eventos embólicos y trombóticos venosos.

<sup>e</sup> Hipertensión incluye los términos preferidos de hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

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

#### Reacciones Adversas Ocurridas 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
- *Trastornos oculares:* cataratas, visión borrosa
- *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, dolor de muelas

Laboratorio Varianna S.r.l.  
Farm. Silvana Gosi  
M.N. 12151 M.F. 1460  
Co-Directora Técnica

- *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, 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, parestesia, sordera
- *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
- *Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:* eritema, hiperhidrosis, prurito
- *Trastornos vasculares:* trombosis venosa profunda, hipotensión

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

#### Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 10 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3-4 reportadas a una tasa de  $\geq 10\%$  en el grupo KRd para los pacientes que recibieron terapia de combinación.

**Tabla 10: Anormalidades de Laboratorio Grade 3-4 ( $> 10\%$ ) en los Ciclos 1-12 (Terapia de Combinación)**

Anormalidades de Laboratorio	KRd (N = 392)	Rd (N = 389)
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 dosis baja de dexametasona; Rd = lenalidomida y dosis baja de dexametasona

#### Experiencia de Seguridad con KYPROLIS en Pacientes con Mieloma Múltiple que Recibieron Monoterapia

La seguridad de KYPROLIS 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  $20 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1 Día 1 e incrementaron a  $27 \text{ mg/m}^2$  en el Ciclo 1 Día 8 o Ciclo 2 Día 1. La edad media de estos pacientes fue de 64 años (rango 32-87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1 a 20) regímenes previos. Aproximadamente el 57% de los pacientes eran varones. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 4 (rango 1-35).

Laboratorio Varfarma S.  
Farm. Silvana Gosc  
M.N. 12151 M.P. 14806  
Co-Directora Técnica

Se registraron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en 50% de los pacientes agrupados en los estudios 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 acontecimientos adversos graves fue mayor en los  $> 65$  años y en los  $> 75$  años de edad [ver *Uso geriátrico*].

Las muertes debidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrieron en 30/598 (5%) de los pacientes que reciben monoterapia con KYPROLIS. Estos eventos adversos se relacionan con trastornos cardíacos en 10 (2%) de los pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 ( $< 1\%$ ) pacientes, y otros eventos adversos en 8 (1%) pacientes. En un ensayo aleatorio comparando KYPROLIS como agente único versus corticosteroides con ciclofosfamida oral opcional para pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con KYPROLIS en comparación con el grupo de control en el subgrupo de 48 pacientes  $\geq 75$  años de años.

La causa más frecuente de suspensión debido a un evento adverso fue la insuficiencia renal aguda (2%). Los eventos adversos más comunes que ocurrieron a una tasa del 10% o superior con monoterapia de KYPROLIS se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11: Reacciones Adversas Más Frecuentes ( $\geq 10\%$ ) con Monoterapia de KYPROLIS**

Sistema de Clasificación de Órganos	Monoterapia con KYPROLIS 20/27 mg/m <sup>2</sup> (N = 598)	
	Cualquier Grado	$\geq$ Grado 3
<b>Trastornos de la sangre y del Sistema linfático</b>		
Anemia	291 (49%)	141 (24%)
Trombocitopenia	220 (37%)	152 (25%)
Neutropenia	113 (19%)	63 (11%)
Linfopenia	85 (14%)	73 (12%)
Leucopenia	61 (10%)	26 (4%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Nausea	211 (35%)	7 (1%)
Diarrea	160 (27%)	8 (1%)
Vómitos	104 (17%)	4 (1%)
Constipación	90 (15%)	1 (0%)
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	238 (40%)	25 (4%)
Pirexia	177 (30%)	11 (2%)
Edema Periférico	118 (20%)	1 (0%)
Escalofríos	73 (12%)	1 (0%)
Astenia	71 (12%)	9 (2%)

dv



02811

<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del Trato Respiratorio Superior	112 (19%)	15 (3%)
Neumonía <sup>a</sup>	71 (12%)	54 (9%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del Apetito	89 (15%)	2 (0%)
Hipercalcemia	68 (11%)	26 (4%)
Hipopotasemia	61 (10%)	17 (3%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolores de Espalda	115 (19%)	19 (3%)
Artralgia	83 (14%)	5 (1%)
Dolor de Extremo	69 (12%)	7 (1%)
Espasmos Musculares	62 (10%)	2 (0%)
Dolor musculoesquelético	60 (10%)	12 (2%)
<b>Trastornos del Sistema nervioso</b>		
Cefalea	141 (24%)	7 (1%)
Mareo	64 (11%)	5 (1%)
Neuropatías Periféricas NEC <sup>b</sup>	62 (10%)	5 (1%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio	75 (13%)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Disnea <sup>c</sup>	202 (34%)	21 (4%)
Tos	120 (20%)	2 (0%)
Epistaxis	60 (10%)	5 (1%)
<b>Trastornos Renales</b>		
Fallo Renal	76 (13%)	49 (8%)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión <sup>d</sup>	90 (15%)	22 (4%)

<sup>a</sup> Neumonía incluye los términos preferidos de neumonía, bronconeumonía.

<sup>b</sup> Neuropatías periféricas NEC incluye los términos preferidos bajo HLT neuropatías periféricas NEC.

<sup>c</sup> Disnea incluye los términos preferidos de disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>d</sup> Hipertensión incluye los términos preferidos de la hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

#### Reacciones Adversas al fármaco ocurridas a una frecuencia < 10%

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* neutropenia febril
- *Trastornos cardíacos:* paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica
- *Trastornos oculares:* cataratas, visión borrosa
- *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, dolor de muelas
- *Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:* reacción en el lugar de infusión, falla de múltiple órganos, dolor
- *Trastornos hepatobiliares:* Insuficiencia hepática

Laboratorio Vanilma S. de C.V.  
Farm. Silvana Gósis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

- *Infecciones e infestaciones*: bronquitis, gripe, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección del tracto urinario
- *Trastornos metabólicos y nutricionales*: hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*: dolor torácico musculoesquelético, mialgia
- *Trastornos del sistema nervioso*: hipoestesia, parestesia
- *Trastornos psiquiátricos*: ansiedad
- *Trastornos renales y urinarios*: insuficiencia renal
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*: disfonía, dolor orofaríngeo, edema 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), 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 12 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3-4 reportadas a una tasa de  $> 10\%$  para los pacientes que recibieron monoterapia con KYPROLIS.

**Tabla 12: Anormalidades de Laboratorio Grade 3-4 ( $> 10\%$ )  
(Monoterapia)**

Reacción Adversa	KYPROLIS (N = 598)
Disminución de las plaquetas	184 (31%)
Disminución de linfocitos	151 (25%)
Disminución de la hemoglobina	132 (22%)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12%)
Disminución de sodio	69 (12%)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11%)

#### Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas 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: deshidratación, púrpura

trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS), síndrome de lisis tumoral incluyendo resultados fatales, y síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES).

### **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**

### **Recomendaciones para el paciente**

Con anterioridad al tratamiento con KYPROLIS, analice los siguientes aspectos:

Consulte a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas: fiebre, temblores, escalofríos, dolor de pecho, tos o hinchazón de los pies o piernas, sangrado, moretones, debilidad, dolores de cabeza, confusión, convulsiones o pérdida de la visión.

KYPROLIS puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o reducción de la presión sanguínea. No maneje ni opere maquinaria si presenta alguno de estos síntomas.

Durante el tratamiento con KYPROLIS se puede presentar dificultad para respirar (disnea). Esto generalmente ocurre dentro del día posterior a su administración. Consulte a su médico si presenta dificultad para respirar.

Evite deshidratarse dado que los pacientes tratados con KYPROLIS pueden sufrir vómitos y/o diarrea. Consulte a su médico si presentan síntomas de mareo o desmayo.

Las mujeres potencialmente fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. Se recomienda a la paciente que no acepte el tratamiento con KYPROLIS si está embarazada o amamantando. En caso de que la paciente desee retomar la lactancia luego del tratamiento, consulte previamente con su médico.

Consulte a su médico si toma alguna medicación antes de comenzar el tratamiento con KYPROLIS, o antes de comenzar a tomar una nueva medicación durante el tratamiento con KYPROLIS.

### **Presentación**

Envase conteniendo 1 vial de un solo uso. 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

  
Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica



0281



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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES  
POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**Certificado No: 57371**

**Importado y distribuido por:**

Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Nelson E. Corazza – Farmacéutico.

**Elaborado para:**

Onyx Pharmaceuticals, Inc.

Por: Patheon Manufacturing Services LLC.

5900 Martin Luther King Jr. Highway

Greenville, NC 27834

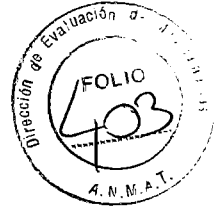
Estados Unidos de Norteamérica

**Fecha de Última Revisión: 07 de Octubre de 2015**

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

0281

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



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 proteína llamada inmunoglobulina).

Kyprolis, también llamado carfilzomib, es un inhibidor del proteasoma. Los proteasomas 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 proteasomas, 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 o en combinación con lenalidomida y dexametasona, los cuales son otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

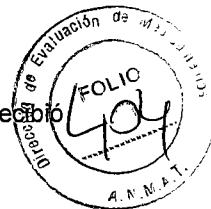
**2. ANTES DE USAR KYPROLIS**

**Advertencias y Precauciones**

Antes tomar 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 cardíaco irregular, o si alguna vez ha tomado una medicina para el corazón.
- Problemas renales, como 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
- Sangrado inusual, incluyendo moretones o sangrado de una lesión, como una cortada que no deja de sangrar en una cantidad normal de tiempo, lo que puede indicar que tiene plaquetas bajas

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 2151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica



- 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 pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas del corazón
- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire en reposo o con actividad, o tos (disnea)
- 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 descomposición 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 una cortada que no deja de sangrar en una cantidad normal de tiempo
- 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 Púrpura Trombocitopénica Trombótica / Síndrome Urémico Hemolítico
- 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 tomando 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 suficientes líquidos.

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.

### Otros medicamentos con Kyprolis

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

### Embarazo y lactancia

Kyprolis no se debe tomar si usted está tratando de quedar embarazada o si está embarazada. El tratamiento con Kyprolis no ha sido evaluado en mujeres embarazadas. Mientras está tomando Kyprolis, debe usar métodos anticonceptivos 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 toma Kyprolis, notifique a su profesional de la salud inmediatamente.

Laboratorio Vanizma S.A.  
Farm. Silvana Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica



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

#### Conducción y uso de máquinas

Los pacientes tratados 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.

### 3. CÓMO UTILIZAR KYPROLIS

Kyprolis le será administrado por un profesional de la salud. Kyprolis será infundido en su vena durante 10 minutos, 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.

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 experimentarán. 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:

Laboratorio Varianza S.A.  
Farm. Silvina Gosis  
M.N. 12137 M.P. 14609  
Co-Directora Técnica

Tipo de Evento Adverso	Eventos Adversos
Sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conteo bajo de glóbulos rojos (anemia), que puede causar cansancio y fatiga</li> <li>• Bajo nivel de plaquetas, que puede causar moretones o sangrado (trombocitopenia)</li> <li>• Bajo recuento de glóbulos blancos, lo que puede disminuir su capacidad para combatir infecciones y puede estar asociada con fiebre</li> <li>• Púrpura Trombocitopénica Trombótica / Síndrome Urémico Hemolítico (TTP / SUH), que puede causar los siguientes síntomas: sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea, e insuficiencia renal aguda</li> </ul>
Corazón	Enfermedades del corazón incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva que podría causar la muerte
Pulmón	Dificultad para respirar, tos, hemorragia nasal, cambios en la voz o ronquera, líquido en los pulmones, coágulo de sangre en los pulmones, dolor en la garganta
Ojo	Visión borrosa, cataratas
Intestinal	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, indigestión, dolor de estómago, dolor de muelas
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
Hígado	Insuficiencia hepática u otros problemas hepáticos incluyendo un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Secreción nasal o congestión nasal, dolor de garganta, inflamación de la nariz y la garganta, bronquitis</li> <li>• Infección del tracto respiratorio</li> <li>• Neumonía</li> <li>• Infección del tracto urinario</li> <li>• Síntomas de gripe (influenza)</li> <li>• Sepsis (infección sistémica incluyendo la infección en la sangre)</li> <li>• Infección viral</li> </ul>
Análisis de sangre anormales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de función renal anormales</li> <li>• Análisis de función hepática anormales</li> <li>• Aumento de los niveles sanguíneos de proteína C-reactiva, azúcar, calcio, ácido úrico, o potasio</li> <li>• Disminución de los niveles en sangre de proteína, potasio, magnesio, calcio o fosfato</li> </ul>
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deshidratación</li> <li>• Síndrome de lisis tumoral, que puede ser causado por la rápida descomposición de las células tumorales y aumentar los niveles de potasio, ácido úrico, fosfato en la sangre, y puede conducir a insuficiencia renal aguda</li> <li>• Disminución de apetito</li> </ul>
Musculo	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, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión)
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
Vasos sanguíneos	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda)

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

Kyprolis se almacenará en la farmacia.

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 desecharse de acuerdo con las normativas locales.

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

## 6. INFORMACION ADICIONAL

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

### ¿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

### 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 de carfilzomib.

### RECORDATORIO

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

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE 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:"*

Laboratorio Vaffarma S.A.  
Farm. Silvia Gosis  
M.N. 12151 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica

0281



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame al ANMAT al 0800-333-1234"

**ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA BAJO DE 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 BAJO CONDICIONE ESPECIALES.**

**CERTIFICADO N° 57371**

**Director Técnico:** Nelson E. Corazza – Farmacéutico

**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:** 07 de Octubre de 2015

Laboratorio Varifarma S.A.  
Farm. Silvina Bosis  
M.N. 72/51 M.P. 14606  
Co-Directora Técnica