



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-02284976-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-02284976-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CARFILZOMIB 30 mg y 60 mg; aprobada por Certificado N° 57371.

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

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / CARFILZOMIB 30 mg y

60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-83989224-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57371, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-02284976-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.06 21:09:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.06 21:09:12 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Kyprolis®

Carfilzomib

Polvo liofilizado para inyectable

Elaborado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 30 mg contiene:

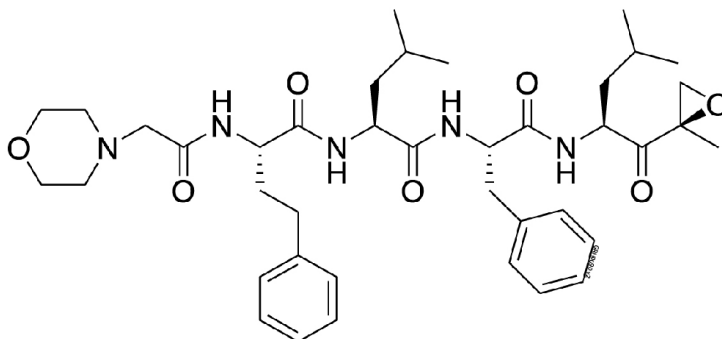
Carfilzomib	30,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....	1.500,00 mg
Ácido cítrico anhidro	28,80 mg
Hidróxido de sodio para el ajuste de pH (pH objetivo: 3,5)	

Cada vial de 60 mg contiene:

Carfilzomib	60,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....	3.000,00 mg
Ácido cítrico anhidro	57,70 mg
Hidróxido de sodio para el ajuste de pH (pH objetivo: 3,5)	

DESCRIPCIÓN

Carfilzomib es un tetrapetidil epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoil)-2-fenil etil)-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 C₄₀H₅₇N₅O₇. Carfilzomib es prácticamente insoluble en agua y muy poco soluble en condiciones ácidas.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

INDICACIONES

Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

- KYPROLIS está indicado en combinación con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento.
- KYPROLIS está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido una o más líneas de terapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Carfilzomib es un tetrapéptido de la epoxiketona inhibidor del proteosoma que se une irreversiblemente a la treonina N-terminal del sitio activo del proteosoma 20S, la partícula del núcleo proteolítico dentro del proteosoma 26S. *In vitro*, carfilzomib presentó actividad antiproliferativa y proapoptótica en tumores sólidos y hematológicos. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en sangre y tejidos y retrasó el crecimiento de los tumores en modelos de mieloma múltiple y de tumores hematológicos y sólidos.

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

Carfilzomib a dosis entre 20 mg/m^2 y 70 mg/m^2 administrados en una infusión de 30 minutos resultó en aumentos dependientes de la dosis en la concentración plasmática máxima (C_{max}) y el área bajo la curva a tiempo infinito (ABC_{inf}) en pacientes con mieloma múltiple. Además, se observó un aumento dependiente de la dosis en C_{max} y ABC_{inf} con carfilzomib entre 20 mg/m^2 y 56 mg/m^2 en una infusión de 2 a 10 minutos en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario. Una infusión de 30 minutos resultó en una ABC_{inf} similar, pero en una C_{max} de 2 a 3 veces más baja que la observada con una infusión de 2 a 10 minutos a la misma dosis. No hubo evidencia de acumulación de carfilzomib después de la administración repetida de 70 mg/m^2 de carfilzomib como una infusión de 30 minutos una vez por semana o de 15 y 20 mg/m^2 como una infusión de 2 a 10 minutos dos veces por semana.

La Tabla 1 enumera el área bajo la curva diaria promedio en el primer ciclo ($ABC_{C1, avg}$), el área bajo la curva diaria promedio en estado estable (ABC_{ss}) y la C_{max} a la dosis más alta en el primer ciclo ($C_{max,C1}$) para las diferentes dosis.

Tabla 1: Parámetros de Exposición a Carfilzomib para diferentes regímenes de dosificación

Parámetros Estimados (%CV)	20/27 mg/m ² dos veces por semana con infusión de 2 a 10 minutos	20/56 mg/m ² dos veces por semana con infusión de 30 minutos	20/70 mg/m ² una vez por semana con infusión de 30 minutos
$ABC_{C1, avg}$ (ng•hr/mL)	95 (40)	170 (35)	114 (36)
ABC_{ss} (ng•hr/mL)	111 (34)	228 (28)	150 (35)
$C_{max,C1}$ (ng/mL)	1282 (17)	1166 (29)	1595 (36)

CV = Coeficiente de Variación

Distribución: El volumen de distribución promedio en condiciones estables de una dosis de 20 mg/m² de carfilzomib fue de 28 L. Carfilzomib se encuentra 97% unido a proteínas plasmáticas humanas en el rango de concentración de 0,4 a 4 micromolar *in vitro*.

Eliminación: Carfilzomib tiene una vida media ≤ 1 hora en el Día 1 del Ciclo 1 después de dosis intravenosas ≥ 15 mg/m². La vida media fue similar cuando se administró en una infusión de 30 minutos o en una infusión de 2 a 10 minutos. El *clearance* sistémico osciló entre 151 y 263 L/hora.

Metabolismo: Carfilzomib es metabolizado rápidamente por la escisión de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido, que fueron las principales vías del metabolismo. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 (CYP) representan un papel menor en el metabolismo general de carfilzomib.

Excreción: Aproximadamente el 25% de la dosis administrada de carfilzomib fue excretada como metabolitos en orina en 24 horas. La excreción urinaria y fecal del compuesto original fue insignificante (0,3% de la dosis total).

Poblaciones Específicas

La edad (35-89 años), el sexo, el origen étnico (80% blancos, 11% negros, 6% asiáticos, 3% hispanos) y la insuficiencia renal de leve a severa (*clearance* de creatinina de 15-89 mL/min) no tuvieron efectos clínicos significativos sobre la farmacocinética de carfilzomib.

Pacientes con Insuficiencia Hepática: Comparado con pacientes con función hepática normal, los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a 1,5 \times LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) y moderada (bilirrubina total $>$ 1,5 a 3 \times LSN y cualquier AST) presentaron un ABC de carfilzomib 50% más alto aproximadamente. La

farmacocinética de carfilzomib no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total $> 3 \times$ LSN y cualquier AST).

Pacientes con Insuficiencia Renal: Comparado con pacientes con función renal normal, los pacientes con ERFT en hemodiálisis presentaron un ABC de carfilzomib 33% más alto. Dado que no se ha estudiado el *clearance* de las concentraciones de KYPROLIS en hemodiálisis, la droga debe administrarse después del procedimiento de hemodiálisis.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis y Falta de Fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis con carfilzomib.

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

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

Toxicología y/o Farmacología Animal

Toxicidad cardiovascular: 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/m² en base a la superficie corporal (SC)) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados.

Administración crónica: La administración repetida de carfilzomib en bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a los utilizados clínicamente resultó en muerte por toxicidad 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/m² en base a la SC. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la SC.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En Combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recaído o Refractario

ASPIRE

ASPIRE fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico de superioridad que evaluó la combinación de KYPROLIS con lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento. (Una línea de tratamiento es un curso planificado de tratamiento [incluyendo inducción, trasplante, consolidación y/o mantenimiento] sin interrupción por falta de eficacia, tal como enfermedad recaída o progresiva). Se excluyeron pacientes con: refractariedad a bortezomib en el régimen más reciente, refractariedad a lenalidomida y dexametasona en el régimen más reciente, falta de respuesta a tratamientos previos, *clearance* de creatinina < 50 mL/min, ALT/AST $> 3,5 \times$ LSN y bilirrubina $> 2 \times$ LSN, insuficiencia cardíaca congestiva Clase III a IV según la *New York Heart Association*, o infarto de miocardio en los últimos 4 meses. En la rama KRd, KYPROLIS fue evaluado a una dosis inicial de 20 mg/m^2 , la cual fue aumentada a 27 mg/m^2 del Día 8 del Ciclo 1 en adelante. KYPROLIS fue administrado en infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16 en cada ciclo de 28 días del Ciclo 1 al 12. KYPROLIS fue administrado en los Días 1, 2, 15 y 16 en cada ciclo de 28 días del Ciclo 13 al 18. Se administró 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa en los Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. Se administró 25 mg de lenalidomida por vía oral en los Días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días. La rama Rd tuvo el mismo régimen de lenalidomida y dexametasona que la rama KRd. KYPROLIS fue administrado por un máximo de 18 ciclos, a menos que fuese discontinuado de forma temprana por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona podían continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se requirió el uso concurrente de tromboprolifaxis y un inhibidor de la bomba de protones para ambas ramas, y se requirió profilaxis antiviral para la rama KRd.

Los 792 pacientes en ASPIRE se aleatorizaron 1:1 a las ramas KRd o Rd. Los datos demográficos y características basales estaban bien balanceados entre las dos ramas (ver Tabla 2). Sólo el 53% de los pacientes fueron estudiados para mutaciones genéticas; el 12% de los pacientes en la rama KRd y 13% en la rama Rd presentaron mutaciones de alto riesgo.

Tabla 2: Demografía y Características Basales en ASPIRE

Características	Tratamiento combinado KRd	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
Edad, Mediana, Años (min, max)	64 (38, 87)	65 (31, 91)
Edad ≥ 75 Años, n (%)	43 (11)	53 (13)
Hombres, n (%)	215 (54)	232 (59)
Etnia, n (%)		
Blanca	377 (95)	377 (95)
Negra	12 (3)	11 (3)
Otros o No Reportado	7 (2)	8 (2)
Número de Líneas Previas, n (%)		

Características	Tratamiento combinado KRd	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
1	184 (46)	157 (40)
2	120 (30)	139 (35)
3 ^a	92 (23)	100 (25)
Trasplante, n (%)	217 (55)	229 (58)
Estado de Desempeño de ECOG, n (%)		
0	165 (42)	175 (44)
1	191 (48)	186 (47)
2	40 (10)	35 (9)
ISS Estadio Basal, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Desconocido	8 (2)	7 (2)
CrCL, mL/min Mediana (min, max)	79 (39, 212)	79 (30, 208)
30 a < 50, n (%)	19 (5)	32 (8)
50 a < 80, n (%)	185 (47)	170 (43)
Resistente a la Última Terapia, n (%)	110 (28)	119 (30)
Resistente en Cualquier Momento a, n (%)		
Bortezomib	60 (15)	58 (15)
Lenalidomida	29 (7)	28 (7)
Bortezomib + Inmunomodulador	24 (6)	27 (7)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; CrCL = clearance de creatinina; ISS = Sistema Internacional de Estadificación; KRd = KYPROLIS, lenalidomida, y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona
Incluyendo 2 pacientes con 4 líneas de tratamiento previas.

Los pacientes en la rama KRd presentaron una mejoría en la sobrevida libre de progresión (PFS) en comparación con los pacientes en la rama Rd (HR = 0,69, $p = 0,0001$), según Comité de Revisión Independiente (CRI) usando los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG) / European Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

La mediana de PFS fue de 26,3 meses en la rama KRd versus 17,6 meses en la rama Rd (ver Tabla 3 y Figura 1).

Se realizó un análisis de sobrevida global (SG) pre planificado después de 246 muertes en la rama KRd y 267 muertes en la rama Rd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes en la rama KRd en comparación con los pacientes en la rama Rd (ver Tabla 3 y Figura 2).

Tabla 3: Resultados de Eficacia en ASPIRE

	Tratamiento combinado	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
<i>PFS</i> ^b		
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	26,3 (23,3, 30,5)	17,6 (15,0, 20,6)
HR (IC 95%) ^d	0,69 (0,57, 0,83)	
<i>p</i> ^e	0,0001	
Tasa de Sobrevida		
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (IC 95%) ^d	0,79 (0,67; 0,95)	
<i>p</i> ^e	0,0091	
Tasa de Respuesta Global, ^b		
N con respuesta	345	264
ORR (%) (IC 95%) ^f	87 (83, 90)	67 (62, 71)
<i>p</i> ^e	< 0,0001	
Tipo de Respuesta, n (%)		
RCs	56 (14)	17 (4)
RC	70 (18)	20 (5)
MBRP	151 (38)	123 (31)
RP	68 (17)	104 (26)

IC= Intervalo de Confianza; HR= *Hazard Ratio*; KRd= KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona; MBRP= Muy Buena Respuesta Parcial; ORR = Tasa de Respuesta Global; PFS = Sobrevida Libre de Progresión; RC= Respuesta Completa; RC = Respuesta Completa Estricta; Rd = Lenalidomida y Dexametasona;

^a Los pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 líneas previas de tratamiento.

^b Según Comité de Revisión Independiente.

^c Basado en estimados Kaplan-Meier.

^d Basado en el modelo *Cox* estratificado.

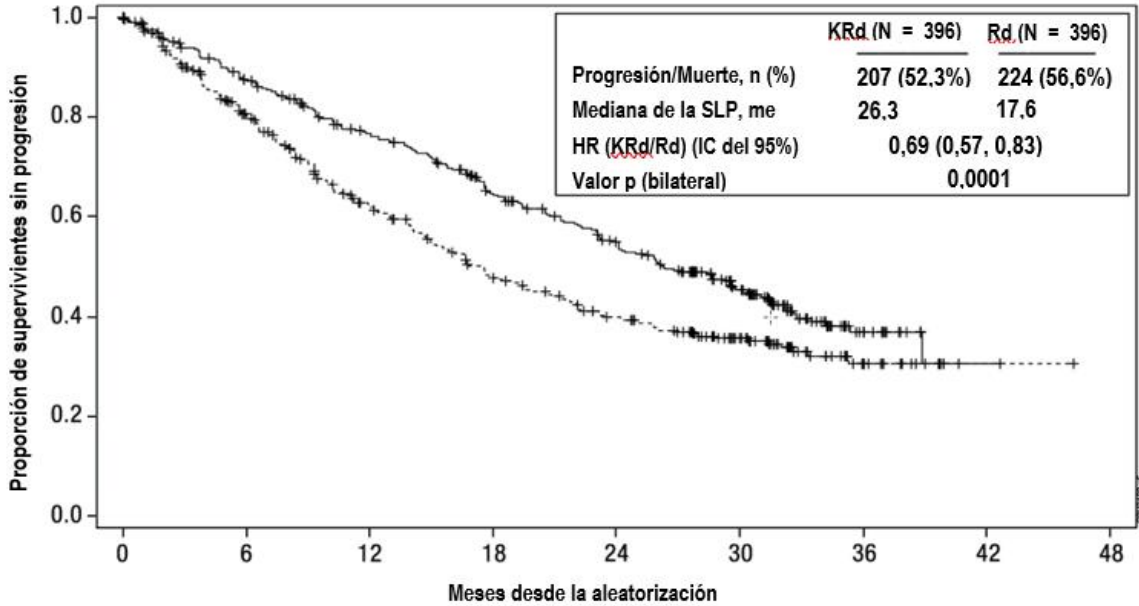
^e El valor-p fue derivado usando la prueba de log-rank estratificada.

^f Intervalo de confianza exacto.

^g El valor-p fue derivado usando la prueba de Cochran Mantel Haenszel.

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

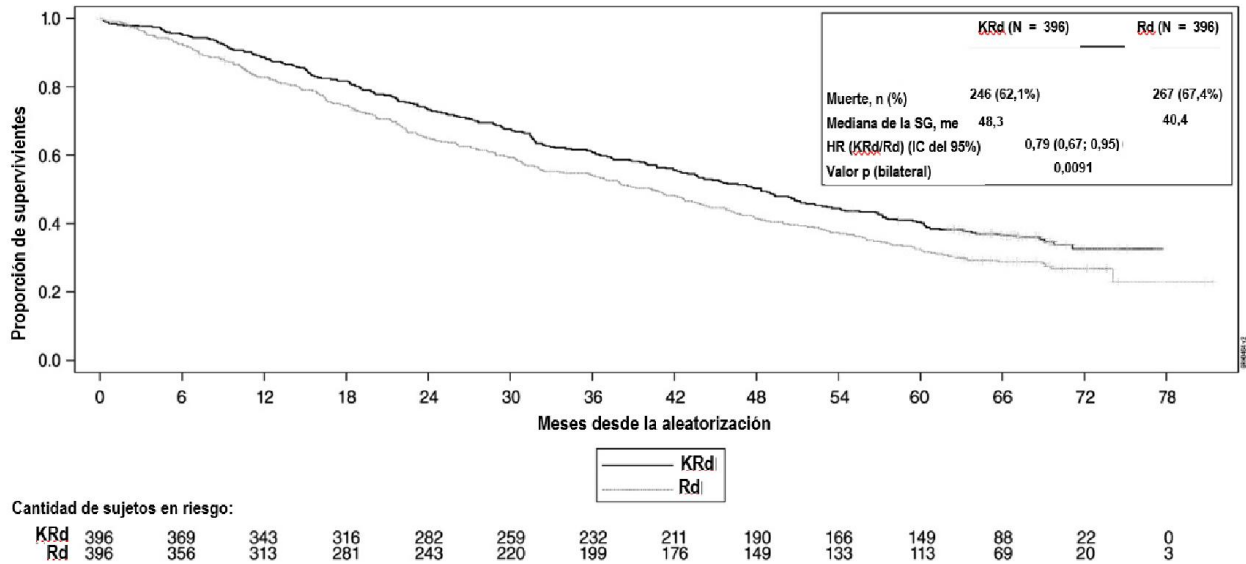
Figura 1: Curva de Sobrevida Libre de Progresión Kaplan-Meier en ASPIRE



Cantidad de sujetos en riesgo:										
		0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1		
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1		

IC= Intervalo de Confianza; EBMT= *European Blood and Marrow Transplantation*; HR= *Hazard ratio*; IMWG= *International Myeloma Working Group*; KRd = KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona; Me = Meses; SLP= Sobrevida Libre de Progresión; Rd = Lenalidomida y Dexametasona
 Note: La respuesta y los resultados de PD fueron determinados usando los criterios de respuesta uniforme del IMWG/EBMT.

Figura 2: Curva de Sobrevida Global Kaplan-Meier en ASPIRE



IC = Intervalo de confianza; HR= Hazard Ratio; KRd = KYPROLIS, Lenalidomida, y Dexametasona; me = Meses; SG = Sobrevida Global; Rd = Lenalidomida y Dexametasona

En Combinación con Dexametasona para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recaído o Refractario

ENDEAVOR

ENDEAVOR fue un estudio abierto, aleatorizado de superioridad y multicéntrico de KYPROLIS más dexametasona (Kd) versus bortezomib más dexametasona (Vd) en pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario que hubieran recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento. Un total de 929 pacientes fueron incluidos y asignados aleatoriamente (464 en la rama Kd; 465 en la rama Vd). La aleatorización fue estratificada por terapia previa con inhibidores del proteosoma (sí vs no), líneas de tratamiento previas (1 vs 2 ó 3), estado actual según el Sistema Internacional de Clasificación (1 vs 2 o 3), y vía planeada de administración de bortezomib. Los pacientes fueron excluidos si tenían menos de RP a todos los tratamientos previos; *clearance* de creatinina < 15 mL/min; transaminasas hepáticas ≥ 3 x LSN; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% u otras condiciones cardíacas significativas. Este estudio evaluó KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 en adelante. KYPROLIS fue administrado dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16 de cada ciclo de 28 días. Se administraron 20 mg de dexametasona vía oral o intravenosa en los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo. En la rama Vd, bortezomib fue dosificado a 1,3 mg/m² vía intravenosa o subcutánea en los Días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de 21 días, y se administraron 20 mg dexametasona vía oral o intravenosa en los Días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, y 12 de cada ciclo. El uso simultáneo de tromboprolifaxis fue opcional, y fue requerida la profilaxis con un agente antiviral y un inhibidor de la bomba de protones. De los 465 pacientes en la rama Vd, 381 recibieron bortezomib por vía subcutánea. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las demografía y características basales se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Demografía y Características Basales en ENDEAVOR (Tratamiento Combinado para Mieloma Múltiple Recaído y Refractario)

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

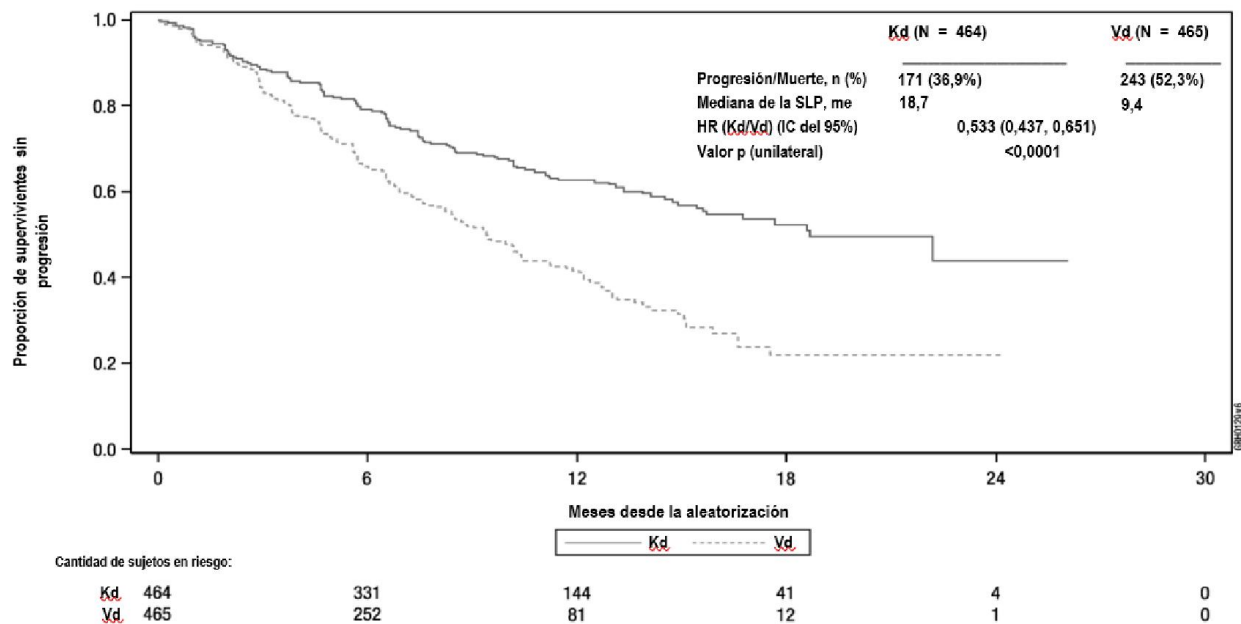
Características	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Número de Regímenes Previos, n (%)		
1	232 (50)	231 (50)
2	158 (34)	144 (31)
3	74 (16)	88 (19)
4	0 (0)	2 (0,4)
Terapias Previas, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Trasplante para Mieloma Múltiple	266 (57)	272 (59)
Talidomida	212 (46)	249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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FISH = Hibridación fluorescente in situ; ISS = Sistema Internacional de Clasificación; Kd = KYPROLIS más Dexametasona; Vd = Bortezomib y Dexametasona

^a Resistente = la enfermedad no logra una respuesta mínima o mejor, progresa durante la terapia, o progresa dentro de los 60 días después de la finalización de la terapia.

La eficacia de KYPROLIS fue evaluada por PFS según lo determinado por un IRC usando el criterio de respuesta de IMWG. El estudio mostró una mediana de PFS de 18,7 meses en la rama de Kd versus a 9,4 meses en la rama Vd (ver Tabla 5 y Figura 3).

Figura 3: Gráfica Kaplan-Meier de la Sobrevida Libre de Progresión en ENDEAVOR



IC = intervalo de confianza; HR = tasa de riesgo; Kd = KYPROLIS más dexametasona; me = meses; SLP = sobrevida libre de progresión; Vd = bortezomib y dexametasona

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

Se realizó un análisis previamente planificado en la OS después de 189 muertes en la rama Kd y 209 muertes en la rama Vd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 37 meses. Se observó una OS significativamente más prolongada en los pacientes de la rama de Kd en comparación con los pacientes en la rama de Vd (HR = 0,79; IC 95%: 0,65, 0,96; $p = 0,01$) (ver la Tabla 5 y la Figura 4).

La ORR fue del 77% para los pacientes en la rama Kd y 63% para los pacientes en la rama Vd (ver Tabla 5).

Tabla 5: Resumen de Resultados en ENDEAVOR (Población con Intensión de Tratar)^a

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

IC = intervalo de confianza; Kd = KYPROLIS y dexametasona; MBRP = respuesta parcial muy buena; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta global; PFS = supervivencia libre de progresión;

RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RCs = RC estricta; Vd = borteomib y dexametasona;

^a Pacientes elegibles tenían 1 a 3 líneas de terapia previas.

^b PFS y ORR fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente.

^c Estimados basados en Kaplan-Meier.

^d Basado en un modelo *Cox* estratificado.

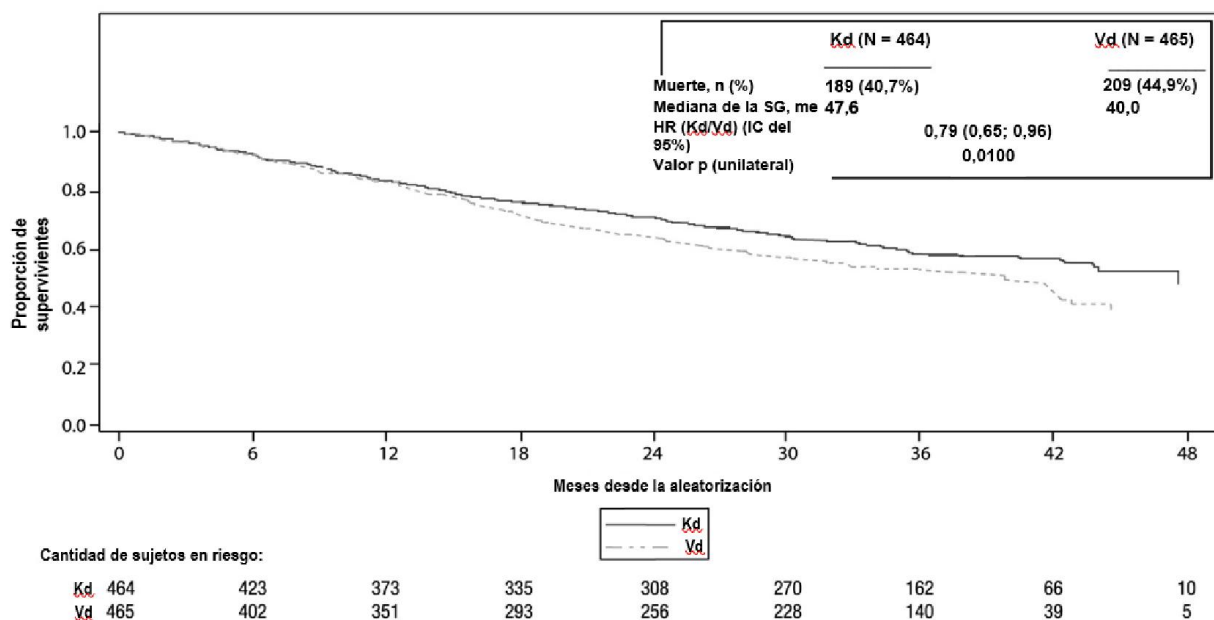
^e El valor-p fue derivado usando la prueba *log-rank* estratificada.

^f Intervalo de confianza exacto.

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

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

Figura 4: Gráfica Kaplan-Meier de la Sobrevida Global en ENDEAVOR



IC = intervalo de confianza; HR = *Hazard Ratio*; Kd = KYPROLIS más Dexametasona; me = Meses; SG = Sobrevida Global; Vd = Bortezomib y Dexametasona

La mediana de DOR en pacientes logrando un RP o mejor fue de 21,3 meses (IC 95%: 21,3, no estimable) en la rama Kd y 10,4 meses (IC 95%: 9,3, 13,8) en la rama Vd. La mediana de tiempo de respuesta fue 1 mes (rango < 1 a 8 meses) en ambas ramas.

A.R.R.O.W.

A.R.R.O.W. fue un estudio abierto, aleatorizado, de superioridad y multicéntrico de KYPROLIS más dexametasona (Kd) una vez a la semana (20/70 mg/m²) versus Kd dos veces por semana (20/27 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple recaído y refractario que recibieron de 2 a 3 líneas previas de tratamiento. Se excluyeron pacientes que tenían menos de RP en al menos una línea previa; *clearance* de creatinina <30 mL / min; transaminasas hepáticas ≥ 3 × LSN; o fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40% u otras condiciones cardíacas significativas. Un total de 478 pacientes fueron incluidos y asignados al azar (240 en la rama de 20/70 mg/m²; 238 en la rama 20/27 mg/m²). La asignación al azar se estratificó por la etapa actual del Sistema Internacional de Clasificación (etapa 1 vs etapa 2 o 3), refractaria al tratamiento con bortezomib (sí vs no) y edad (<65 vs ≥ 65 años). La rama 1 de este estudio evaluó KYPROLIS en una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 70 mg/m² desde el día 8 del Ciclo 1 en adelante. La rama 1 de KYPROLIS se administró una vez a la semana como una infusión de 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. La rama 2 de este estudio evaluó KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 27 mg/m²

desde el día 8 del Ciclo 1 en adelante. La rama 2 de KYPROLIS se administró dos veces por semana como una infusión de 10 minutos en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. En ambas ramas, se administraron 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 de todos los ciclos y en el día 22 para los ciclos 1 a 9 solamente. El uso simultáneo de la tromboprolifaxis fue opcional, se recomendó la profilaxis con un agente antiviral y se requirió la profilaxis con un inhibidor de la bomba de protones. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La demografía y características basales se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Demografía y características basales en A.R.R.O.W.

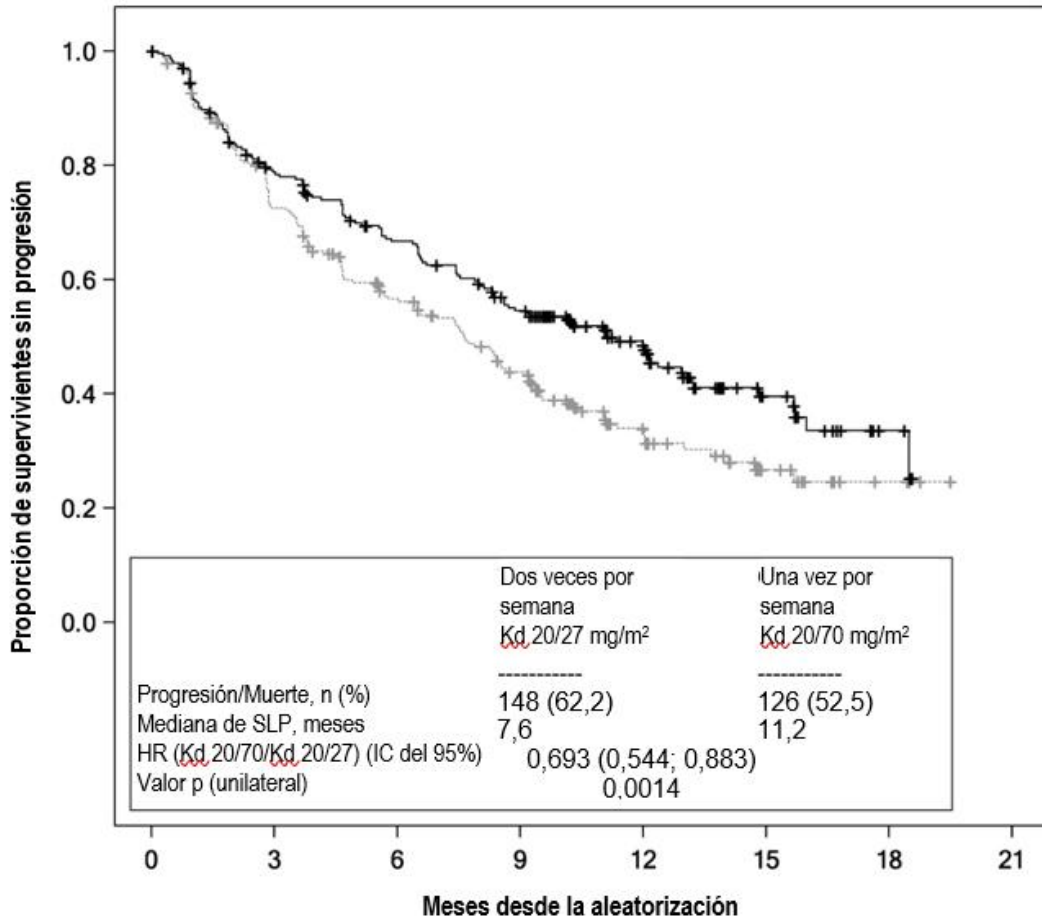
Características	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
Edad, Años		
Mediana (min, max)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 – 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
Sexo, n (%)		
Femenino	108 (45)	110 (46)
Masculino	132 (55)	128 (54)
Etnia, n (%)		
Blanca	200 (83)	202 (85)
Negra	3 (1)	2 (1)
Asiática	30 (13)	15 (6)
Otra o No Reportada	7 (3)	19 (8)
Estado de Desempeño de ECOG, n (%)		
0	118 (49)	118 (50)
1	121 (50)	120 (50)
2	1 (0.4)	0 (0)
Clearance de Creatinina (mL/min)		
Media (min, max)	70,80 (28, 212)	73,20 (29, 181)
< 30, n (%)	2 (1)	1 (0.4)
30 – < 50, n (%)	48 (20)	34 (14)
50 – < 80, n (%)	91 (38)	111 (47)
≥ 80, n (%)	99 (41)	91 (38)
FISH, n (%)		
Alto riesgo	34 (14)	47 (20)
Riesgo estándar	47 (20)	53 (22)

Características	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
Riesgo desconocido	159 (66)	138 (58)
ISS Estadío Basal, n (%)		
I	94 (39)	99 (42)
II	80 (33)	81 (34)
III	63 (26)	54 (23)
Número de Regímenes Previos, n (%)		
2	116 (48)	125 (53)
3	124 (52)	112 (47)
>3	0 (0)	1 (0.4)
Terapias previas, n (%)		
Bortezomib	236 (98)	237 (100)
Trasplante	146 (61)	157 (66)
Talidomida	119 (50)	119 (50)
Lenalidomida	207 (86)	194 (82)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; ISS = Sistema Internación de Clasificación; Kd = KYPROLIS más Dexametasona

La eficacia de KYPROLIS se evaluó mediante PFS utilizando los criterios de respuesta IMWG. El estudio mostró una mediana de SSA de 11,2 meses en la rama Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana frente a 7,6 meses en la rama Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana (ver la Tabla 7 y la Figura 5).

Figura 5: Gráfica de Kaplan Meier de Sobrevida Libre de Progresión en A.R.R.O.W.



Cantidad de sujetos en riesgo:	Meses desde la aleatorización								
		0	3	6	9	12	15	18	21
Kd 20/27	238	164	119	86	41	15	4	0	
Kd 20/70	240	178	145	114	69	24	5	0	

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard ratio; Kd = KYPROLIS más Dexametasona; SLP = sobrevida libre de progresión

Otros puntos finales incluidos ORR. La ORR fue de 62,9% para los pacientes en la rama Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana y del 40,8% para los pacientes en la rama Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana (ver Tabla 7).

**Tabla 7: Resumen de los Resultados Clave en A.R.R.O.W.
(Intención de tratar a la población)**

	Kd 20/70 mg/m² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana (N = 238)
PFS		
Número de eventos, n (%)	126 (52,5)	148 (62,2)
Mediana, Meses (95% CI)	11,2 (8,6, 13,0)	7,6 (5,8, 9,2)
Tasa de Riesgo (Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana / Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana) (IC 95%)	0,69 (0,54, 0,88)	
<i>p</i> (unilateral)	0,0014	
Respuesta General^a		
N con Respuesta	151	97
ORR (%) (IC 95%)	62,9 (56,5, 69,0)	40,8 (34,5, 47,3)
<i>p</i> (unilateral)	< 0,0001	
Categoría de Respuesta, n (%)		
RCs	4 (1,7)	0 (0,0)
RC	13 (5,4)	4 (1,7)
MBRP	65 (27,1)	28 (11,8)
RP	69 (28,8)	65 (27,3)

IC = intervalo de confianza; Kd = KYPROLIS y Dexametasona; MBRP = respuesta parcial muy buena; ORR = tasa de respuesta general; PFS = sobrevida libre de progresión; RC = respuesta completa; RCs = respuesta completa estricta; RP = respuesta parcial

^a La respuesta general se define como lograr la mejor respuesta general de RP, MBPR, RC o RCs.

La mediana de DOR en sujetos que alcanzaron PR o mejor fue de 15 meses (IC 95%: 12,2, no estimable) en la rama Kd 20/70 mg/m² y 13,8 meses (IC 95%: 9,5, no estimable) en la rama Kd 20/27 mg/m². La mediana de tiempo de respuesta fue de 1,1 meses en la rama Kd 20/70 mg/m² y de 1,9 meses en la rama Kd 20/27 mg/m².

KYPROLIS no está aprobado para la administración de 20/27 mg/m² dos veces por semana en combinación con dexametasona sola.

Monoterapia para el Tratamiento de Pacientes con Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

Estudio PX-171-007

El Estudio PX-171-007 fue un estudio multicéntrico, abierto, con aumento de dosis, de una sola rama que evaluó la seguridad de la monoterapia con carfilzomib como una infusión de 30 minutos en pacientes con mieloma múltiple recaído y refractario después de 2 o más líneas de tratamiento. Los pacientes fueron excluidos si tenían un *clearance* de creatinina

< 20 mL/min; ALT \geq 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina \geq 1,5 x LSN; insuficiencia cardíaca congestiva Clase III o IV conforme a la *New York Heart Association*; u otras condiciones cardíacas significativas. Un total de 24 sujetos con mieloma múltiple se inscribieron en el nivel de dosis máxima tolerada de 20/56 mg/m². Carfilzomib se administró dos veces por semana durante 3 semanas consecutivas (Días 1, 2, 8, 9, 15, y 16) de un ciclo de 28 días. En el ciclo 13 en adelante, las dosis de carfilzomib podrían omitirse en los Días 8 y 9. Los pacientes recibieron carfilzomib a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1, la cual fue incrementada a 56 mg/m² para todas las dosis subsiguientes. Se requirió administrar 8 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa antes de cada dosis de carfilzomib en el Ciclo 1 y fue opcional en los ciclos posteriores. Se continuó el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

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

Tabla 8: Respuesta en el Estudio PX-171-007 (Monoterapia 20/56 mg/m²)

Características	Pacientes de Estudio ^a n (%)
Número de Pacientes (%)	24 (100)
Respuesta Global ^b	12 (50)
IC 95% ^c	(29, 71)
Categoría de Respuesta	
RCs	1 (4)
RC	0 (0)
MBRP	4 (17)
RP	7 (29)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial

RCs = respuesta completa rigurosa; MBRP = muy buena respuesta parcial

^a Pacientes elegibles tenían 2 o más líneas previas de terapia.

^b Por evaluación del investigador.

^c Intervalo de confianza exacto.

Estudio PX-171-003 A1

El Estudio PX-171-003 A1 fue un estudio de una sola rama y multicéntrico con KYPROLIS monoterapia vía infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recaído y refractario que habían recibido al menos a dos líneas de tratamiento anteriores (incluyendo bortezomib y talidomida y/o lenalidomida) y que tenían \leq 25% de respuesta al tratamiento más reciente o que tuvieron progresión de la enfermedad durante o dentro de los 60 días del tratamiento más reciente. Los pacientes fueron excluidos del estudio si eran resistentes a todos los tratamientos previos, o si tenían bilirrubina total \geq 2 x LSN; 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 o 4; o neuropatía periférica de Grado 2 con dolor; infecciones activas que requieren tratamiento; y derrame pleural.

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

Un total de 266 pacientes fueron enrolados. Las características basales de los pacientes y de la enfermedad se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Demografía y Características Iniciales en el Estudio PX-171-003 A1 (Monoterapia para Mieloma Múltiple Recaído y Refractario 20/27 mg/m²)

Características	Número de Pacientes (%)
Características de los Pacientes	
Pacientes inscritos	266 (100)
Edad mediana, años (rango)	63 (37, 87)
Grupo etario, < 65/ ≥ 65 (años)	146 (55)/120 (45)
Género (masculino/femenino)	155 (58)/111 (42)
Etnia (Blanca/Negra/Asiática/Otros)	190 (71)/53 (20)/6 (2)/17 (6)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	5 ^a
Trasplantes Anteriores	198 (74)
Estado de Resistencia al Tratamiento Más Reciente ^b	
Resistencia: Progresión durante el tratamiento más reciente	198 (74)
Resistencia: Progresión dentro de los 60 días posteriores a la finalización del tratamiento más reciente	38 (14)
Resistencia: ≤ 25% respuesta al tratamiento	16 (6)
Recidivante: Evaluación tras 60 días posteriores al tratamiento	14 (5)
Años a partir del diagnóstico, mediana (rango)	5,4 (0,5, 22,3)
Afectación de las células plasmáticas (< 50%/ ≥ 50% /desconocido)	143 (54)/106 (40)/17 (6)
ISS Estadio Basal	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)

Desconocido	7 (3)
Análisis citogenéticos o <i>FISH</i>	
Normal/Favorable	159 (60)
Mal Pronóstico	75 (28)
Desconocido	32 (12)
<i>Clearance</i> de creatinina < 30 mL/min	6 (2)

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

^a Rango: 1, 20.

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

La eficacia fue evaluada por ORR según lo determinado por un IRC usando el criterio de respuesta de IMWG. El número promedio de ciclos iniciados fue cuatro. La ORR (RP o mejor) fue del 23% (IC 95%: 18, 28) (ver Tabla 10). La mediana de la DOR fue de 7,8 meses (IC 95%: 5,6, 9,2).

**Tabla 10: Respuesta en el PX-171-003 A1
(Monoterapia 20/27 mg/m²)**

Características	Pacientes del Estudio ^a n (%)
Número de pacientes (%)	266 (100)
Respuesta General ^b	61 (23)
IC 95% ^c	(18, 28)
Categoría de respuesta	
RC	1 (< 1)
MBRP	13 (5)
RP	47 (18)

IC = intervalo de confianza; MBRP = respuesta parcial muy buena; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial;

^a Pacientes elegibles tuvieron 2 o más terapias previas y eran resistentes al último régimen.

^b Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

^c Intervalo de confianza exacto.

Estudio PX-171-004 Parte 2

El Estudio PX-171-004 Parte 2 fue un estudio de una sola rama, multicéntrico con KYPROLIS monoterapia vía una infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recaído o refractario que fueron tratados previamente con bortezomib, que habían recibido de una a tres líneas de tratamiento previas y tenía ≤ 25% de respuesta o progresión durante el tratamiento o dentro de los 60 días después de la finalización del tratamiento. Los pacientes fueron excluidos del estudio si eran resistentes al tratamiento estándar de primera línea o tenía una bilirrubina total ≥ 2 x LSN; *clearance* de creatinina < 30 mL/min; insuficiencia cardíaca congestiva Clase III a IV conforme a la *New York Heart Association*; isquemia cardíaca sintomática; infarto de miocardio en los últimos 6 meses; infecciones activas que requieren tratamiento; o derrame pleural.

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

Un total de 70 pacientes fueron tratados con este régimen de 20/27 mg/m². Las características iniciales de los pacientes y la enfermedad se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Demografía y Características Iniciales en PX-171-004 Parte 2 (Monoterapia para Mieloma Múltiple Recaído y Refractario 20/27 mg/m²)

Características	Número de Pacientes (%)
Características de los Pacientes	
Pacientes inscritos	70 (100)
Edad mediana, años (rango)	66 (45, 85)
Grupo etario, < 65/ ≥ 65 (años)	31 (44)/39 (56)
Género (masculino/femenino)	44 (63) / 26 (37)
Etnia (Blanca/Negra/Asiática/Hispana/Otros)	52 (74)/12 (17)/3 (4)/2 (3)/1 (1)
Características de la Enfermedad	
Número de Regímenes Previos (mediana)	2 ^a
Trasplantes Anteriores	47 (67)
Estado de Resistencia al Tratamiento Más Reciente ^b	
Resistencia: Progresión durante el tratamiento más reciente	28 (40)
Resistencia: Progresión dentro de los 60 días posteriores a la finalización del tratamiento más reciente	7 (10)
Resistencia: ≤ 25% respuesta al tratamiento	10 (14)
Recidivante: evaluación tras 60 días posteriores al tratamiento	23 (33)
Sin Signos de Progresión	2 (3)
Años a partir del diagnóstico, mediana (rango)	3,6 (0,7, 12,2)
Afectación de las células plasmáticas (< 50%/ ≥ 50% /desconocido)	54 (77)/14 (20)/1 (1)
ISS Estadio Basal	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Desconocido	1 (1)
Análisis citogenético o FISH	
Normal/Favorable	57 (81)

Pronóstico Insatisfactorio	10 (14)
Desconocido	3 (4)
Clearance de creatinina < 30 mL/min	1 (1)

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

^a Rango: 1, 4.

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

La eficacia fue evaluada por ORR según lo determinado por un IRC usando el criterio de respuesta de IMWG. El número mediano de ciclos iniciados fue siete. La ORR (PR o mejor) fue del 50% (IC 95%: 38, 62) (ver Tabla 12). La mediana de la DOR no se alcanzó.

**Tabla 12: Respuestas en PX-171-004 Parte 2
(Monoterapia 20/27 mg/m²)**

Características	Pacientes del Estudio ^a n (%)
Número de Pacientes (%)	70 (100)
Respuesta General ^b	35 (50)
IC 95% ^c	(38 a 62)
Categoría de Respuesta	
RC	1 (1)
MBRP	18 (26)
RP	16 (23)

IC = intervalo de confianza; *MBRP* = respuesta parcial muy buena; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial;

^a Pacientes elegibles tuvieron 1 a 3 terapias previas y eran resistentes al último régimen.

^b Conforme a lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente.

^c Intervalo de confianza exacto.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Precauciones de la Administración

Hidratación

Se requiere una hidratación adecuada previo a la administración en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT) o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye la administración de líquido por vía oral (30 mL/kg al menos 48 horas antes del Día 1 del Ciclo 1) y por vía intravenosa (250 mL a 500 mL antes de cada dosis en el Ciclo 1). Si es necesario, administrar 250 mL a 500 mL adicionales de líquido por vía intravenosa tras la administración de KYPROLIS. Continuar con la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en los ciclos subsiguientes. Monitorear a los pacientes para detectar signos 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*].

Monitoreo de Electrolitos

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

Premedicación

Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o la dosis recomendada de dexametasona si está en terapia combinada [ver *Posología y Administración*]. Administre dexametasona oral o intravenosa por lo menos 30 minutos, pero no más de 4 horas antes a la administración de todas las dosis de KYPROLIS durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de infusión [ver *Advertencias y Precauciones*]. Vuelva a premedicar con dexametasona, si estos síntomas aparecen durante los ciclos subsiguientes.

Administración

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

Cálculo de la Dosis

Calcular la dosis de KYPROLIS usando el área de SC basal del paciente. En los pacientes con una SC mayor a 2,2 m², calcular la dosis con base a una SC de 2,2 m².

Tromboprolifaxis

La tromboprolifaxis está recomendada para pacientes que están siendo tratados con la combinación de KYPROLIS con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de la tromboprolifaxis debe estar 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*.

Pacientes con Hemodiálisis

Administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosificación Recomendada

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

Como tratamiento combinado con dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana, como una infusión de 30 minutos, como se describe en las Tabla 13 y 14 a continuación.

Régimen de una vez por semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un período de descanso de 13 días como se muestra en la Tabla 13. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el Ciclo 1 en el Día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 40 mg se toma por vía oral o por vía intravenosa en los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el día 22 de los ciclos 1 a 9. Administre dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 13: KYPROLIS una vez por semana (Infusión de 30 minutos) en combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclo 10 y subsiguientes											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable [*ver Posología y Administración*]. Consulte la ficha técnica de dexametasona para obtener otra información sobre ese producto.

Dos veces por semana 20/56 mg/m² en infusión de 30 minutos

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguidas de un período de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 14. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1.

Dexametasona 20 mg se toma por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de cada ciclo de 28 días. Administre dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 14: KYPROLIS dos veces por semana (Infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 y subsiguientes											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable [*ver Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades*]. Consulte la ficha técnica de dexametasona para obtener otra información sobre ese producto.

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Como tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 10. Como monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa, a dosis 20/56 mg/m², por infusión de 30 minutos.

Tabla 15: KYPROLIS dos veces por semana (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-
	Ciclos 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Day 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-
	Ciclos 13 y subsiguientes ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-

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

Continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable [*ver Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades*]. Consulte la ficha técnica de lenalidomida y dexametasona por otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios para estas drogas, como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

Monoterapia con KYPROLIS

Como monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa dos veces por semana por infusión de 10 minutos o 30 minutos dependiendo del régimen como se describe a continuación.

Dosis de 20/27 mg/m² dos veces por semana vía infusión de 10 minutos

Como monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa, a dosis 20/27 mg/m², por infusión de 10 minutos [ver Estudios Clínicos]. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 16. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. A partir del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 16). Pre-medicar con 4 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1, después según sea necesario para ayudar a prevenir reacciones relacionadas a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 16: Monoterapia con KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana (Infusión de 10 Minutos)

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

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

Dosis de 20/56 mg/m² dos veces por semana vía infusión de 30 minutos

Como monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa, a dosis 20/56 mg/m², por infusión de 30 minutos [ver Estudios Clínicos]. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 17. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. A partir del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 13). Premedicar con 8 mg dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de KYPROLIS en el Ciclo 1, después según sea necesario para ayudar a prevenir

reacciones relacionadas a la infusión. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 17: KYPROLIS en Monoterapia 20/56 mg/m² dos veces por semana (Infusión de 30 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
KYPROLIS (mg/m²)^a	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclo 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-
	Ciclo 13 y subsiguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Días 22 a 28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	-	-	-	56	56	-	-

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

Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. En la Tabla 18 se muestran las acciones y modificaciones de las dosis recomendadas. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 19. Consulte la información para prescribir de la lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

Tabla 18: Modificaciones de la Dosis a Causa de la Toxicidad^a durante el Tratamiento con KYPROLIS

Toxicidad Hematológica	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> RAN menor a $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a mayor que o igual a $0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para caídas posteriores a menor a $0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN menor a $0,5 \times 10^9/L$ y una temperatura oral más de $38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de más de $38,0^\circ C$ por 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar <ul style="list-style-type: none"> Si el RAN regresa al valor basal y se resuelve la fiebre, reiniciar al mismo nivel de dosis
<ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario menor a $10 \times 10^9/L$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a mayor o igual a $10 \times 10^9/L$ y/o el sangrado es controlado, continuar al mismo nivel de dosis Para caídas posteriores menores a $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar KYPROLIS^a
Toxicidad Renal	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica mayor o igual a $2 \times$ la línea basal, o Clearance de creatinina menor a 15 mL/min, o clearance de creatinina disminuye a menor o igual al 50% del basal, o necesidad de hemodiálisis <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar y monitorear la función renal (creatinina sérica o <i>clearance</i> de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Si es atribuible a KYPROLIS, reanudar cuando la función renal se haya recuperado hasta dentro del 25% del basal; comenzar a 1 (una) reducción del nivel de dosis^a Si no es atribuible a KYPROLIS, la administración puede reanudarse, según criterio médico Para los pacientes en hemodiálisis recibiendo KYPROLIS, la dosis será administrada después del procedimiento de hemodiálisis
Otras Toxicidades No-hematológicas	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> Todas las demás toxicidades no-hematológicas graves y potencialmente mortales^b 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar hasta que se resuelva o regrese al basal Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a 1 (una) reducción del nivel de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 19 para reducciones de niveles de dosis.

^b Grados 3 y 4 CTCAE.

Tabla 19: Reducciones de Dosis por Toxicidad de KYPROLIS

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona (una vez por semana)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ^{2a}	36 mg/m ^{2a}
KYPROLIS y Dexametasona, o Monoterapia (dos veces por semana)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
KYPROLIS, Lenalidomida y Dexametasona, o Monoterapia (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2 a}	-

Nota: Los tiempos de infusión permanecen sin cambios durante la(s) reducción(es) de la dosis.

^a Si los síntomas persisten, discontinúe el tratamiento con KYPROLIS.

Modificaciones de la Dosis para en la Insuficiencia Hepática

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

Administración en Pacientes con Insuficiencia Renal Terminal

Para los pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis, administrar KYPROLIS después del procedimiento de hemodiálisis.

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

Los viales de KYPROLIS no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a una única dosis. Los viales sin abrir de KYPROLIS son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se conservan en su envase original a una temperatura entre 2°C a 8°C. La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/mL.

Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. La medicación parenteral debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Reconstitución/Pasos para la Preparación:

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y número de viales de KYPROLIS requeridos usando el área de SC del paciente al inicio. Los pacientes con una SC mayor a 2,2 m² deben recibir una dosis en base a una SC de 2,2 m². Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menores o iguales al 20%.
3. Reconstituir asépticamente cada vial de KYPROLIS sólo con Agua Estéril para Inyección, USP, utilizando los volúmenes descritos en la Tabla 20. Utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o menor) para reconstituir cada uno de los viales mediante la inyección lenta de Agua Estéril para

Inyección, USP, a través del tapón y dirigiendo el Agua Estéril para Inyección, USP, hacia la CARA INTERNA DEL VIAL para reducir la formación de espuma. No hay datos de soporte para el uso de dispositivos de transferencia de sistema cerrado con KYPROLIS.



Tabla 20. Volúmenes de Reconstitución

Concentración	Cantidad de Agua Estéril para Inyección, requerida para reconstitución, según USP
30 mg/vial	15 mL
60 mg/vial	29 mL

4. Con cuidado, girar y/o invertir el vial lentamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que se disuelva por completo. **NO AGITAR** para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el vial, hasta que la espuma desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.
5. Visualmente inspeccione para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. El producto reconstituido debe tener el aspecto de una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.
6. Desechar el remanente no utilizado que queda en el vial. No juntar remanentes no utilizados de otros viales. **NO** administrar más de una dosis por vial.
7. KYPROLIS se puede administrar directamente por infusión intravenosa, o de forma opcional, en una bolsa intravenosa de 50 mL a 100 mL que contenga **Dextrosa al 5%, Grado USP para Inyectable**. No administre como una inyección por pulso o bolo intravenoso.
8. Al administrar con bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del vial [ver *Posología y Administración*] y **diluir en la bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL conteniendo sólo Dextrosa al 5% USP para Inyectable** (según la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

La estabilidad de KYPROLIS reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se presenta en la Tabla 21.

Tabla 21: Estabilidad de KYPROLIS Reconstituido

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

^a El tiempo total entre la reconstitución y la administración no deberá exceder las 24 horas.

^b Dextrosa al 5%, USP para Inyectable.

CONTRAINDICACIONES

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Trastornos Cardíacos

Tras la administración de KYPROLIS, se han observado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se han observado muertes por paro cardíaco en el día tras la administración de KYPROLIS y se han reportado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal. Para conocer los posibles efectos relacionados con la dosis, consulte la sección Reacciones Adversas.

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

Discontinuar KYPROLIS en caso de eventos cardíacos de grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación riesgo/beneficio [ver *Posología y Administración*].

El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta también en los pacientes asiáticos.

Se recomienda una evaluación minuciosa de los factores de riesgo cardiovascular antes de iniciar el tratamiento.

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

Cambios en el Electrocardiograma

Se han reportados casos de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos. No se puede excluir el efecto de KYPROLIS sobre el intervalo QT.

Toxicidad Pulmonar

Se ha observado síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en pacientes en tratamiento con KYPROLIS, incluyendo casos mortales. Se debe evaluar y discontinuar KYPROLIS hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio [ver *Posología y Administración*].

Hipertensión Pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión pulmonar en pacientes en tratamiento con KYPROLIS, incluyendo casos mortales. Se debe evaluar según corresponda. Discontinuar KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS en función de la evaluación del balance riesgo/beneficio [ver *Posología y Administración*].

Disnea

Se han reportado frecuentemente casos de disnea en pacientes en tratamiento con KYPROLIS. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Discontinuar KYPROLIS en caso de disnea de Grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS en

función de la evaluación del riesgo/beneficio [ver *Posología y Administración y Reacciones Adversas*].

Hipertensión

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

Insuficiencia Renal Aguda

Se han reportado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes en tratamiento con KYPROLIS, incluyendo casos mortales. Se reportaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple recaída avanzado y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un *clearance* de creatinina basal menor en comparación con pacientes con un *clearance* de creatinina basal mayor. El *clearance* de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o según la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor *clearance* de creatinina basal. Se debe reducir o discontinuar la dosis según corresponda [ver *Posología y Administración*].

Síndrome de Lisis Tumoral

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

Reacciones a la Perfusión

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

Hemorragia y Trombocitopenia

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

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

Eventos de Tromboembolia Venosa

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes en tratamiento con KYPROLIS, incluyendo casos mortales.

Se debe realizar un control estrecho en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluyendo trombosis previas. Se debe actuar para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej. agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). Se recomienda a pacientes y médicos que presten especial atención a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo solicitar ayuda médica si desarrollan síntomas como dificultad respiratoria, dolor torácico, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

Toxicidad Hepática

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

Microangiopatía Trombótica

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

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) en pacientes en tratamiento con KYPROLIS. PRES, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico raro, que puede producir convulsiones, cefaleas, letargia, estados confusionales, ceguera, alteración del nivel de la conciencia y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, y el

diagnóstico se confirma mediante imágenes. Se debe discontinuar KYPROLIS si se sospecha de PRES. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con KYPROLIS en pacientes que anteriormente presentaron PRES.

Reactivación del Virus de la Hepatitis B (VHB)

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibían carfilzomib.

Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe supervisar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento y tras su finalización. Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe ser analizada por expertos en el tratamiento del VHB.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

Se han reportado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibían carfilzomib y que habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente o de forma concomitante.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del sistema nervioso central, se debe controlar a los pacientes que reciben carfilzomib para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual, ya sea nuevo o que haya empeorado, que pueda ser indicativo de LMP.

Si se sospecha de LMP, se debe suspender de forma temporal la administración del tratamiento hasta que un especialista descarte la LMP con la prueba diagnóstica que corresponda. Si se confirma la LMP, se debe discontinuar de manera definitiva el tratamiento con carfilzomib.

Aumento de las Toxicidades Fatales y Serias en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes de Reciente Diagnóstico No Elegibles para Trasplante

En un estudio clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante aleatorizado a KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% vs 4%) y reacciones adversas graves (50% vs 42%) en la rama KMP en comparación con los pacientes en la rama VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en la rama KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que incluyeron insuficiencia cardíaca (11% vs 4%), hipertensión (25% vs 8%), insuficiencia renal aguda (14% vs 6%) y disnea (18% vs 9%). Este estudio no logró el objetivo primario de superioridad en PFS para la rama KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico no elegibles para trasplante.

Anticoncepción

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

Contenido de Sodio

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios clínicos

Efecto de carfilzomib en sustrato sensible a CYP3A

La farmacocinética de midazolam (un sustrato sensible a CYP3A) no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib.

Estudios in vitro

Efecto de carfilzomib en las enzimas del citocromo P450 (CYP)

Carfilzomib mostró una inhibición directa y tiempo-dependiente de CYP3A pero no indujo CYP1A2 y CYP3A4 *in vitro*.

Los estudios *in vitro* indicaron que carfilzomib no induce CYP3A4 humano en hepatocitos humanos cultivados. Un estudio clínico con midazolam oral como una sonda de CYP3A realizado con carfilzomib a una dosis de 27 mg/m² (infusiones de 2 a 10 minutos) demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib, lo que indica que no se espera que carfilzomib inhiba el metabolismo de sustratos de CYP3A4/5 y no es un inductor de CYP3A4 en humanos. No se realizó ningún estudio clínico con una dosis de 56 mg/m². Sin embargo, se desconoce si carfilzomib es un inductor de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe tener precaución cuando carfilzomib se combina con medicamentos que son sustratos de estas enzimas, como los anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas efectivas para evitar el embarazo [ver *Uso en Poblaciones Específicas* y ver también el resumen actual de lenalidomida de las características del producto], se debe utilizar un método alternativo de anticoncepción efectiva si el paciente está usando anticonceptivos orales.

Carfilzomib no inhibe el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro* y, por lo tanto, no se espera que influya en la exposición de medicamentos que sean sustratos de estas enzimas como resultado de la inhibición.

Efecto de los transportadores sobre carfilzomib.

Carfilzomib es un sustrato de glicoproteína P (P-gp) *in vitro*.

Efecto del carfilzomib sobre los transportadores.

Carfilzomib inhibe la P-gp *in vitro*. Sin embargo, dado que KYPROLIS es administrado por vía intravenosa y es ampliamente metabolizado, es poco probable que la farmacocinética de KYPROLIS se vea afectada por los inhibidores o inductores de la P-gp.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

KYPROLIS puede causar daño fetal según los hallazgos de estudios en animales [*ver Datos de Toxicología y/o Farmacología de animales*] y el mecanismo de acción del medicamento [*ver Características Farmacológicas*]. No hay estudios de KYPROLIS en mujeres embarazadas para informar los riesgos en el desarrollo asociados con la droga. KYPROLIS causó letalidad embrio-fetal en conejos a dosis más bajas que la dosis clínica. Informe a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos.

Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis no fue teratogénico en dosis de hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejos. En los conejos, se observó un aumento 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/m² en base a su SC.

Lactancia

No hay datos sobre la presencia de KYPROLIS en la leche materna, los efectos en el niño amamantado o los efectos de la droga en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y se desconoce la posibilidad de reacciones adversas serias en un niño amamantado por KYPROLIS, se recomienda a las mujeres lactantes que no amamenten durante el tratamiento con KYPROLIS.

Fertilidad

Basado en su mecanismo de acción y hallazgos en animales, KYPROLIS puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Pruebas de embarazo

Realice pruebas de embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS.

Anticoncepción

Mujeres:

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que eviten el embarazo y utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con KYPROLIS y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Hombres:

Recomiende a los hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo, que utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con KYPROLIS y durante al menos 3 meses después de completar la última dosis.

Infertilidad

Basados en el mecanismo de acción, KYPROLIS puede tener efecto en la fertilidad masculina o femenina [ver *Toxicología No Clínica*]. No hay datos sobre el efecto de KYPROLIS en la fertilidad humana.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

De los 1691 pacientes en estudios clínicos de KYPROLIS, 50,4% tenían 65 años o más, mientras que el 15,4% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios en los pacientes de 65 años o más fue mayor que la incidencia en pacientes más jóvenes. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y jóvenes.

Insuficiencia Hepática

Reduzca la dosis de KYPROLIS en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de 1 a $1,5 \times$ LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) o moderada (bilirrubina total $>$ $1,5$ a $3 \times$ LSN y cualquier AST). No hay una dosis recomendada para pacientes con función hepática grave [ver *Posología y Administración y Características Farmacológicas*].

La incidencia de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave combinados (22/35 o 63%) que en los pacientes con función hepática normal (3/11 o 27%) [ver *Advertencias y Precauciones y Características Farmacológicas*].

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

KYPROLIS tiene poca influencia en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Fatiga, mareos, desvanecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o disminución de la presión arterial han sido observados en estudios clínicos. Se debe recomendar a los pacientes que estén bajo tratamiento con KYPROLIS que no conduzcan o utilicen maquinaria si experimentan alguno de estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en la sección *Advertencias y Precauciones*:

- Trastornos Cardiacos
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Insuficiencia Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Reacciones de Infusión
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Eventos Tromboembólicos Venosos
- Toxicidad Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Aumento de las Toxicidades Fatales y Serias en Combinación con Melfalán y Prednisona en Pacientes de Reciente Diagnóstico No Elegibles para Trasplante

EXPERIENCIA DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una droga no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica médica.

Perfil 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 abierto, aleatorizado en pacientes con mieloma múltiple recaído. 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 la rama KRd y de 14 ciclos para la rama Rd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento en la rama KRd ocurrieron en 45/392 (12%) de los pacientes en comparación con 42/389 (11%) de los pacientes que fallecieron debido a eventos adversos dentro de los siguientes 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento en la rama Rd. Las causas más comunes de las muertes ocurridas en los pacientes (%) en las ambas (KRd vs Rd) incluyeron infección 12 (3 %) vs 11 (3%), cardíaca 10 (3%) vs 9 (2%) y otras reacciones adversas 23 (6%) vs 22 (6%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 65% de los pacientes en la rama KRd y 57% de los pacientes en la rama Rd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en la rama KRd en comparación con la rama Rd fueron neumonía (17% vs 13%), infección del tracto respiratorio (4% vs 2%), pirexia (4% vs 3%), y embolia pulmonar (3% vs 2%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes menores de

IF-2020-03248120-APN-DGA#ANMAT

65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes de 75 años o más [ver *Advertencias y precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*]. La discontinuación debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 33% en la rama KRd versus al 30% en la rama Rd. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación de KYPROLIS ocurrieron en 12% de los pacientes y las reacciones más comunes fueron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue de 7 % en la rama KRd y de 4 % en la rama Rd.

Reacciones Adversas Comunes ($\geq 10\%$)

Las reacciones adversas que ocurrieron en los primeros 12 ciclos de tratamiento a una tasa del 10% o más en la rama KRd son presentados en la Tabla 22.

Tabla 22: Reacciones Adversas Más Comunes ($\geq 10\%$ en la rama KRd) en los Ciclos 1 a 12 (Dosis 20/27 mg/m² en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	\geq Grado 3	Cualquier Grado	\geq Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Constipación	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea ^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Erupción	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

KRd = KYPROLIS, Lenalidomida, y Dexametasona; Rd = Lenalidomida y Dexametasona

^a Neumonía incluye neumonía, bronconeumonía.

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

^c Tos incluye tos seca y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

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

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

274 (70%) pacientes en la rama KRd recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No hubo nuevas reacciones adversas clínicamente relevantes que surgieran en los ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, linfopenia.
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, derrame pericárdico.
- **Trastornos del oído:** sordera, tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia.
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor.

- **Infecciones e infestaciones:** colitis por *Clostridium difficile*, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar.
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión.

Las reacciones adversas grado 3 o mayores que ocurrieron durante los ciclos 1 a 12 con una diferencia sustancial ($\geq 2\%$) entre las dos ramas fueron neutropenia, trombocitopenia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 23 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en la rama KRd.

Tabla 23: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$ en la rama KRd) en los Ciclos 1 a 12 (Dosis 20/27 mg/m² en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona)

Anormalidades de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de Linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de Recuento Absoluto de Neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de Fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de Plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del Recuento Total de Glóbulos Blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de Hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de Glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de Potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, Lenalidomida, y Dexametasona; Rd = Lenalidomida y Dexametasona

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

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.) [ver Estudios Clínicos]

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple recaído o refractario. El tratamiento del estudio se describe en la sección de *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron tratamiento por una mediana de duración de 48 semanas en la rama de KYPROLIS/dexametasona (Kd) 20/56 mg/m² dos veces por semana y 27 semanas en la rama bortezomib/dexametasona (Vd).

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis del estudio ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes en la rama Kd y 21/456 (5%) de los pacientes en la rama Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes (%) en ambas (Kd frente Vd) incluyeron cardíacos 4 (1%) vs 5 (1%), infecciones 8 (2%) vs 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) vs 4 (1%), pulmonares 3 (1%) vs 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) vs 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) vs 2 (< 1%). Se reportaron reacciones adversas serias en 59% de los pacientes en la rama Kd y 40% de los pacientes en la rama Vd. En ambas ramas de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria reportada más frecuentemente (8% vs 9%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 y más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes ≥ 75 años [ver *Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*]. La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en 29% de la rama Kd versus 26% en la rama Vd. La causa más común de discontinuación por reacción adversa fue la insuficiencia cardíaca en la rama Kd (n= 8, 2%) y neuropatía periférica en la rama Vd (n= 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue de 11 % en la rama Kd y de 3 % en la rama Vd.

Reacciones Adversas Comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron con una tasa del 10% o más en los primeros 6 meses de terapia en la rama Kd se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24: Reacciones Adversas Más Frecuentemente Reportadas (≥ 10% en la rama Kd) en los Meses 1 a 6 (Dosis 20/56 mg/m² en Combinación con Dexametasona)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	117 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Nausea	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del trato respiratorio superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

Kd = KYPROLIS y Dexametasona; Vd = Bortezomib y Dexametasona

^a Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.

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

^c Ver *Estudios Clínicos*.

^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^e Tos incluye tos seca y tos productiva.

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica de \geq Grado 2 en la rama Kd fue del 7% (IC 95%: 5, 9) versus el 35% (IC 95%: 31, 39) en la rama Vd.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 10%

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

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 25 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en la rama Kd.

Tabla 25: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 (Dosis 20/56 mg/m² en Combinación con Dexametasona)

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

Kd = KYPROLIS y Dexametasona; Vd = Bortezomib y Dexametasona

^a Calculado usando la ecuación *Cockcroft-Gault*.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple recaído y refractario. El tratamiento del estudio se describe en la sección *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en la rama Kd 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en la rama Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana. El perfil de seguridad para Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana fue similar al de Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) de los pacientes en la rama Kd 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) de los pacientes en la rama Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas fatales más frecuentes que ocurrieron en pacientes (%) en las dos ramas (Kd 20/70 mg/m² una vez por semana versus Kd 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) vs 2 (<1%), shock séptico 2 (<1%) vs 1 (<1%) e infección 2 (<1%) vs 0 (0%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en la rama Kd 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en la rama Kd 20/27 mg/m². En ambas ramas de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria más frecuente (8% vs 7%). En los pacientes tratados con Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes menores de 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes de 75 años o más [ver *Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*]. La discontinuación debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en la rama Kd 20/70 mg/m² versus 12% en la rama Kd 20/27 mg/m². La causa más común de discontinuación por reacción adversa fue la insuficiencia renal aguda (2% vs 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en la rama Kd 20/70 mg/m² una vez a la semana versus al 5,1% en la rama Kd 20/27 mg/m² dos veces a la semana.

Reacciones Adversas Comunes ($\geq 10\%$)

Las reacciones adversas que ocurrieron con una tasa del 10% o más en cualquiera de las ramas Kd se presentan en la Tabla 26.

Tabla 26: Reacciones Adversas más comunes ($\geq 10\%$ en cualquier rama Kd)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Kd 20/70 mg/m ² una vez a la semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces a la semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier Grado	\geq Grado 3	Cualquier Grado	\geq Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (<1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25 (11)	1 (<1)	23 (10)	1 (<1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (<1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección del tracto respiratorio superior viral.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia.
- **Trastornos del oído y laberínticos:** tinnitus.
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, constipación, dispepsia, odontalgia, vómitos.
- **Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:** dolor torácico, escalofríos, enfermedad tipo influenza, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Infecciones e infestaciones:** colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético torácico, dolor musculoesquelético, mialgia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, parestesia, neuropatía periférica.
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad, delirio.
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias.

- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción.
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión.

Perfil de Seguridad con KYPROLIS en Monoterapia en Pacientes con Mieloma Múltiple

La seguridad de KYPROLIS, en dosis 20/27 mg/m² vía infusión de hasta 10 minutos, fue evaluada en estudios clínicos en los que 598 pacientes con mieloma recaído y/o refractario recibieron KYPROLIS en monoterapia empezando con una dosis de 20 mg/m² en el Día 1 del Ciclo 1, y aumentaron a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1 o Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con 4 mg de dexametasona fue requerida antes de cada dosis en el Ciclo 1 y fue opcional para ciclos subsecuentes. La mediana de edad fue de 64 años (rango 32 a 87) y aproximadamente 57% eran varones. Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango 1 a 20) líneas de tratamiento previas. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 4 (rango 1 a 35).

Se reportaron reacciones adversas serias, independientemente de la causalidad, en 50% de los pacientes en los estudios agrupados de KYPROLIS en monoterapia (N = 598). Las reacciones adversas serias 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, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 44% en pacientes menores de 65 años de edad, del 55% en pacientes de 65 a 74 años y del 56% en pacientes de 75 años o más [*ver Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas*].

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrieron en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia. Estas se relacionaron con trastornos cardíacos en 10 (2%) de los pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 (< 1%) pacientes, y otras reacciones adversas en 8 (1%) pacientes. En un estudio aleatorizado comparando KYPROLIS en monoterapia versus corticosteroides más ciclofosfamida oral opcional en pacientes con mieloma múltiple recaído y refractario, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con KYPROLIS en comparación con el grupo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad. La causa más común de discontinuación por reacción adversa fue la insuficiencia renal aguda (2%).

La seguridad de KYPROLIS en monoterapia en dosis de 20/56 mg/m² vía infusión de 30 minutos fue evaluada en estudio abierto, multicéntrico en pacientes con mieloma recaído y/o refractario. El tratamiento del estudio está descrito en la sección *Estudios Clínicos*. Los pacientes recibieron una mediana de 4 (rango 1 a 10) líneas de tratamiento previas.

Las reacciones adversas comunes que ocurrieron a una tasa del 20% o más con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27: Reacciones Adversas Más Frecuentes ($\geq 20\%$) con KYPROLIS en Monoterapia

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

^a Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva, y emergencia hipertensiva.

^c Tos incluye tos seca y tos productiva.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 20%

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

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

Las reacciones adversas grado 3 o más que se produjeron 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, daño renal, edema pulmonar, e hipotensión.

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 28 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa > 10% para los pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 28: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%) con KYPROLIS en Monoterapia

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

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas tras la comercialización de KYPROLIS. Dado que estas reacciones han sido reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga: cardiomiopatía, síndrome urémico hemolítico (SUH), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema laríngeo y por citomegalovirus.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha reportado el inicio agudo de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia después de una dosis de 200 mg de KYPROLIS administrada por error. No hay un 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

INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN QUE DEBE SER DADA AL PACIENTE

Previo al tratamiento con KYPROLIS, considere lo siguiente:

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

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

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

Trombosis Venosa: Informar a los pacientes sobre el riesgo de tromboembolismo venoso y comentar las opciones de profilaxis. Instruir a los pacientes a buscar atención médica de inmediato por síntomas de trombosis venosa y embolismo [ver *Advertencias y Precauciones*].

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

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

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

Otros: Informar a los pacientes sobre contactar a su médico si experimentan síntomas neurológicos como cefalea, confusión, convulsiones o pérdida de la visión [ver *Reacciones Adversas y Advertencias y Precauciones*].

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

Toxicidad embrio-fetal: Informar a las pacientes mujeres sobre el riesgo potencial para el feto y recomendar evitar el embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS. Recomendar a las pacientes mujeres que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para prevenir el embarazo durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 1 mes después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres con parejas sexuales femeninas con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con KYPROLIS y durante los 3 meses posteriores a la última dosis. Instruir a los pacientes que notifiquen el embarazo a sus médicos inmediatamente si ellas o su pareja mujer queda embarazada durante el tratamiento o dentro del primer mes después de la última dosis [ver *Advertencias y Precauciones*].

Lactancia: Recomendar a los pacientes que eviten la lactancia mientras estén en tratamiento con KYPROLIS [ver Uso en Poblaciones Específicas].

Medicación Concomitante: Recomendar a los pacientes que informen a su médico sobre cualquier medicamento que estén recibiendo antes de comenzar el tratamiento con KYPROLIS, o antes de comenzar a tomar una nueva medicación durante el tratamiento con KYPROLIS.

PRESENTACIÓN

Envase contiene ya sea:

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

Descartar el remanente no utilizado.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN

Los viales cerrados deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C. **Conservar el producto en su envase para protegerlo de la luz.**

Sólo para uso intravenoso.

Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 57.371

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Elaborado y acondicionamiento primario por:

Patheon Manufacturing Services LLC.
5900 Martin Luther King Jr. Highway
Greenville, NC 27834
Estados Unidos

Acondicionamiento secundario por:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31 km 24,6
Juncos, Puerto Rico, 00777
Estados Unidos

Fecha de Última Revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-02284976 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 56 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.03 00:22:56 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.03 00:22:57 -03:00