



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-25612630-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-25612630-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 prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 30 mg – 60 mg; aprobado por Certificado N° 57.371.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

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 KYPROLIS / CARFILZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CARFILZOMIB 30 mg – 60 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2021-32595754-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo proyecto de información para el paciente obrante en el documento: IF-2021-32595880-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.371 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-25612630-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rl

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.14 21:03:55 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.14 21:03:58 -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:

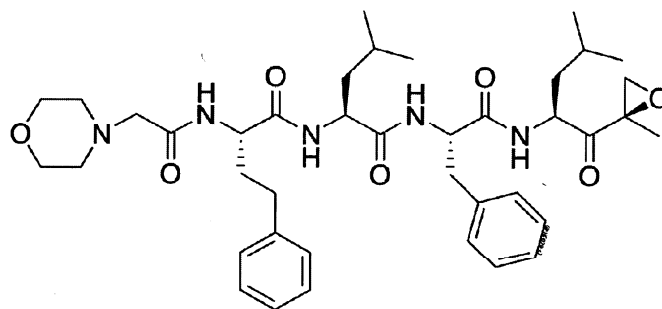
Carfilzomib	30,00 mg
Sulfobutileter beta-ciclodextrina.....	1.500,00 mg
Ácido cítrico anhidro	28,80 mg
Hidróxido de sodio para el ajuste de pH (pH objetivo: 3,5)	

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 inhibidor del proteasoma. El nombre químico para carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoyl)-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 $C_{40}H_{57}N_5O_7$. Carfilzomib es prácticamente insoluble en agua y muy poco soluble en condiciones ácidas.

KYPROLIS para inyección, para uso intravenoso es un polvo liofilizado estéril de color blanco a blanuzco en una dosis única.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XX45.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Com. Único para Paralelos
 Cd. Directora Técnica/Apostrada
 Angen Biotecnología de Argentina SRL

INDICACIONES

Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

- KYPROLIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recaído o refractario que han recibido de una a tres líneas de tratamiento en combinación con lo siguiente:
 - lenalidomida y dexametasona; o
 - dexametasona; o
 - daratumumab y dexametasona.

- KYPROLIS está indicado como agente único para el tratamiento de pacientes adultos 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 ($ABC_{0-\text{INF}}$) en pacientes con mieloma múltiple. Además, se observó un aumento dependiente de la dosis en C_{\max} y $ABC_{0-\text{INF}}$ 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 $ABC_{0-\text{INF}}$ 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

2

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Familiares y amigos
Co Directora Técnica/Apostrada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

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).

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

3

IF-2021-26374828-APN DGA#ANMAT
 Firmado por: [Firma]
 Co Directora Técnica Apoderada
 Angen Biotecnología de Argentina SRL

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 Mieloma Múltiple Recaído o Refractario

ASPIRE

ASPIRE fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico que evaluó la combinación de KYPROLIS con lenalidomida y dexametasona (KRd) versus lenalidomida y dexametasona

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

4

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Farm. Ulfers, Jorge Carlos
Co Directora Técnica Apoderada
Angeles Biotecnología de Argentina SRL

(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 × LSN y bilirrubina > 2 × 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/m², la cual fue aumentada a 27 mg/m² 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	KRd	Rd
	(N = 396)	(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 (%)		
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)

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

5

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Ente de Regulación de Medicamentos
Co-Directora Técnica Apoderada
Angela Dolores de Argentina SRL

Características	KRd	Rd
	(N = 396)	(N = 396)
ISS Estadio Basal, n (%)		
I	167 (42)	154 (39)
II	148 (37)	153 (39)
III	73 (18)	82 (21)
Desconocido	8 (2)	7 (2)
Clearance de creatinina, 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; 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 (SLP) 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 SLP 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^a

	Tratamiento combinado	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
SLP ^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)	
p^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)	
p^e	0,0091	

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

6

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
Para más información consulte
 al Director Técnico/Apoyado
 Anghel Biocología de Argentina S.R.L.

	Tratamiento combinado	
	KRd (N = 396)	Rd (N = 396)
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; SLP = 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.

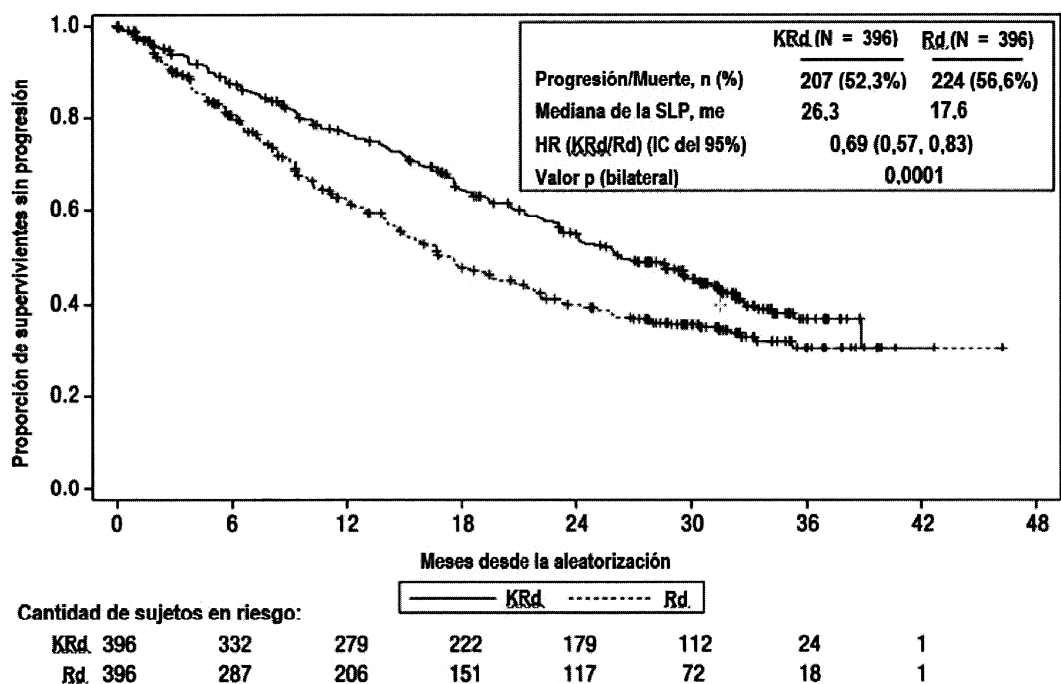
^e El valor-p fue derivado usando la prueba de log-rank estratificada.

^f Intervalo de confianza exacto.

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

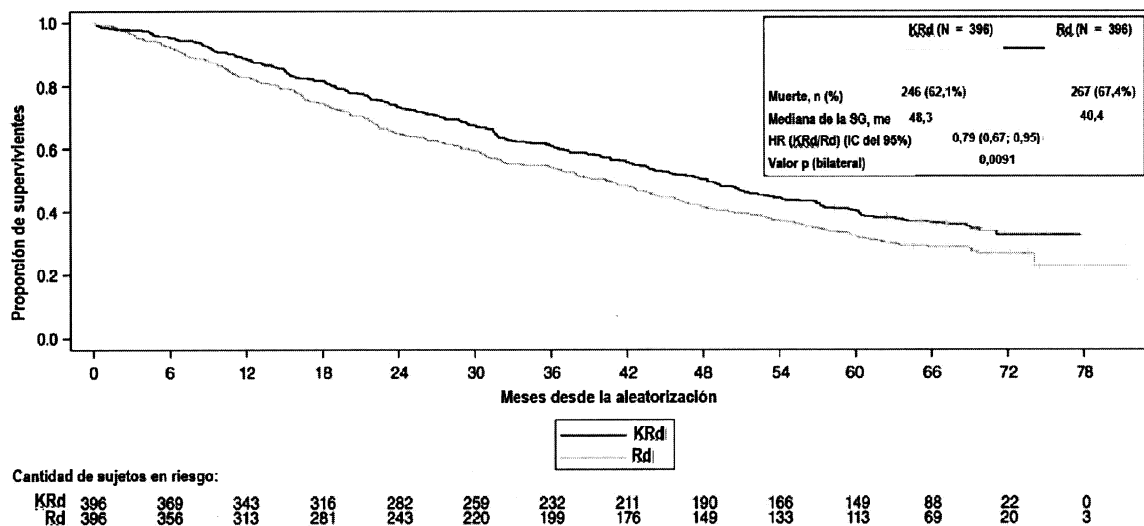
La mediana de la duración de la respuesta (DOR) fue de 28,6 meses (IC 95%: 24,9, 31,3) para los 345 pacientes que lograron una respuesta en la rama KRd y 21,2 meses (IC 95%: 16,7, 25,8) para los 264 pacientes que lograron una respuesta en la rama Rd. El tiempo medio de respuesta fue de 1 mes (rango: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



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 Mieloma Múltiple Recaído o Refractario

La eficacia de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.).

ENDEAVOR

ENDEAVOR fue un estudio abierto, aleatorizado y multicéntrico de KYPROLIS y dexametasona (Kd) versus bortezomib y 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 (si 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 $\geq 3 \times$ 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 tromboprofilaxis fue opcional, y fue requerida la profilaxis con un agente antiviral y un inhibidor de la bomba de AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

9

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Co Directora Técnica Apoderada
 Amgen Biotecnología de Argentina SRL

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

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 ECOG, n (%)		
0	221 (48)	232 (50)
1	210 (45)	203 (44)
2	33 (7)	30 (6)
Clearance de Creatinina (mL/min)		
Mediana (min, max)	73 (14, 185)	72 (12, 208)
< 30, n (%)	28 (6)	28 (6)
30 - < 50, n (%)	57 (12)	71 (15)
50 - < 80, n (%)	186 (40)	177 (38)
≥ 80, n (%)	193 (42)	189 (41)
FISH, n (%)		
Riesgo alto	97 (21)	113 (24)
Riesgo estándar	284 (61)	291 (63)
Riesgo desconocido	83 (18)	61 (13)
ISS Estadio Basal, n (%)		
I	219 (47)	212 (46)
II	138 (30)	153 (33)
III	107 (23)	100 (22)
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)

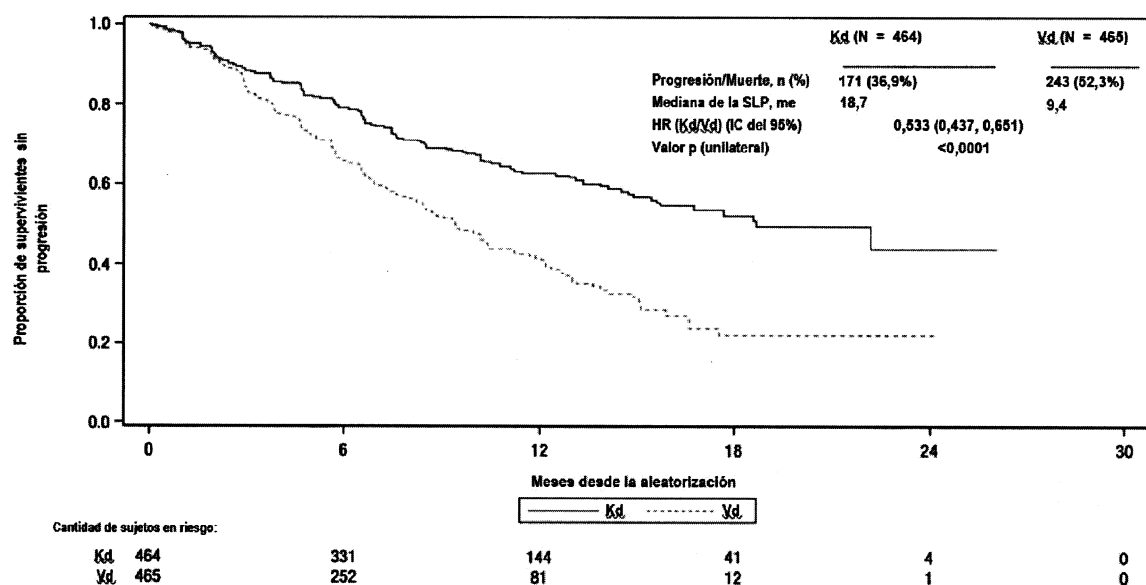
Características	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
Terapias Previas, n (%)	464 (100)	465 (100)
Bortezomib	250 (54)	252 (54)
Trasplante para Mieloma Múltiple	266 (57)	272 (59)
Talidomida	212 (46)	249 (54)
Lenalidomida	177 (38)	178 (38)
Bortezomib + agente inmunomodulador	159 (34)	168 (36)
Resistente a la previa 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 y 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 SLP según lo determinado por un IRC usando el criterio de respuesta de IMWG. El estudio mostró una mediana de SLP 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 y dexametasona; me = meses; SLP = sobrevida libre de progresión; Vd = bortezomib y dexametasona

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

Se realizó un análisis previamente planificado en la SG 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 SG 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). Los resultados se proporcionan en la Tabla 5 y la Figura 4.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

11

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

	Kd (N = 464)	Vd (N = 465)
SLP^b		
Numero de eventos (%)	171 (37)	243 (52)
Mediana ^c , Meses (IC 95%)	18,7 (15,6, NE)	9,4 (8,4, 10,4)
HR (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; HR = tasa de riesgo; Kd = KYPROLIS y dexametasona; MBRP = respuesta parcial muy buena; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta global; SLP = supervivencia libre de progresión; RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; RCs = RC estricta; Vd = bortezomib y dexametasona;

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

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

^c Estimados basados en Kaplan-Meier.

^d Basado en un modelo *Cox* estratificado.

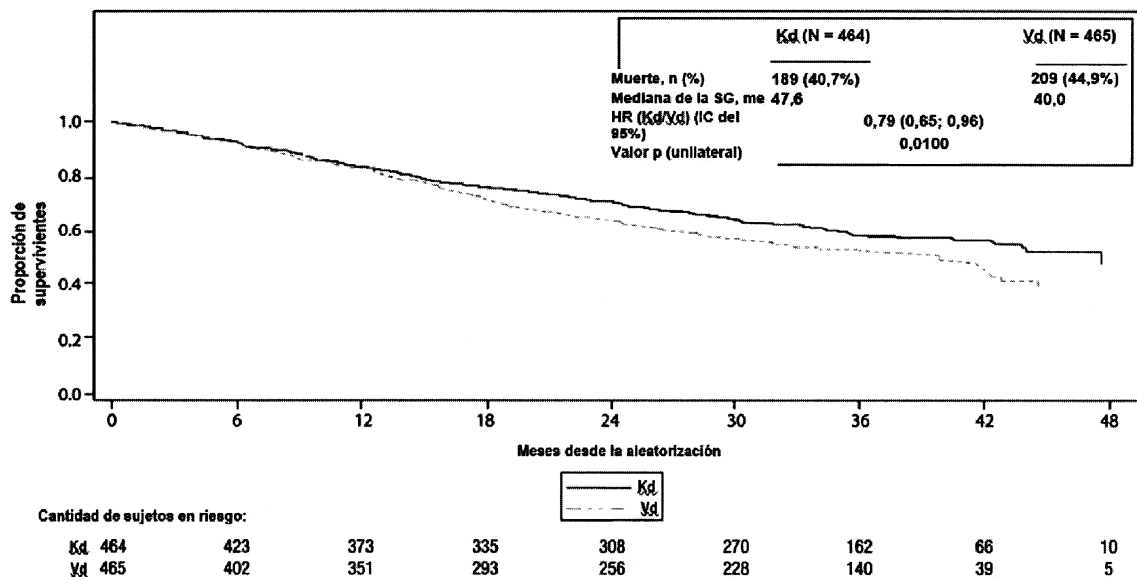
^e El valor-p fue derivado usando la prueba *log-rank* estratificada.

^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 y 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 y 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 $\geq 3 \times$ 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, 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, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

13

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.

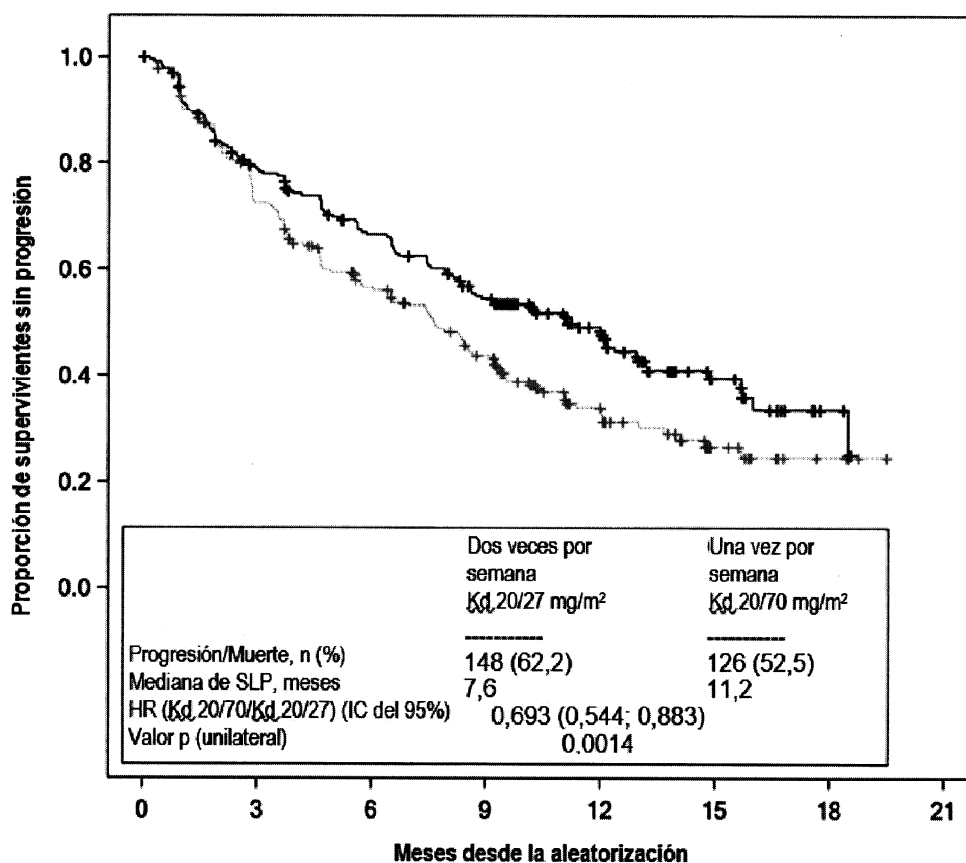
Características	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
Edad, Años		
Mediana (min, max)	66 (39, 85)	66 (35, 83)
< 65, n (%)	104 (43)	104 (44)
65 – 74, n (%)	90 (38)	102 (43)
≥ 75, n (%)	46 (19)	32 (13)
Sexo, n (%)		
Femenino	108 (45)	110 (46)
Masculino	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)
Riesgo desconocido	159 (66)	138 (58)
ISS Estadio 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)

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)
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 SLP utilizando los criterios de respuesta IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en 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:	Kd _{20/27}		Kd _{20/70}	
Kd _{20/27}	238	164	119	86
Kd _{20/70}	240	178	145	114

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

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

	Kd 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 240)	Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 238)
SLP		
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)
HR (IC 95%)	0,69 (0,54, 0,88)	
p (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)
p (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; RC = respuesta completa; HR = tasa de riesgo; Kd = KYPROLIS y Dexametasona; MBRP = respuesta parcial muy buena; ORR = tasa de respuesta general; SLP = sobrevida libre de progresión; RC = respuesta completa; RCs = respuesta completa estricta; RP = respuesta parcial; MBRP = muy buena 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.

En Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona para Mieloma Múltiple en Recaída o Refractario

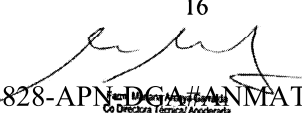
La eficacia de Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

CANDOR fue un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó la combinación de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces por semana con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) frente a Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces por semana y dexametasona (Kd) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia anteriores.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

16

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

 Co-Dirección Técnica Apoderada
 Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban las siguientes patologías: asma persistente moderada o grave en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con VEF 1 < 50% del valor normal previsto e insuficiencia cardíaca congestiva activa.

La aleatorización se estratificó según el ISS (estadio 1 o 2 vs estadio 3) en la selección, antes de la exposición al inhibidor de proteasoma (sí vs no), cantidad de líneas de terapia anteriores (1 vs ≥ 2) o terapia de anticuerpos de antígeno de diferenciación 38 (CD38) anterior (sí vs no).

Kyprolis se administró por vía intravenosa durante 30 minutos en una dosis de 20 mg/m² en el Ciclo 1 los Días 1 y 2; y en una dosis de 56 mg/m² en el Ciclo 1 los Días 8, 9, 15 y 16; y los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, y de ahí en adelante. Se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y, luego, 40 mg por vía oral o intravenosa el Día 22 de cada ciclo de 28 días. En la rama DKd, se administró daratumumab por vía intravenosa en una dosis de 8 mg/kg en el Ciclo 1 los Días 1 y 2. A partir de allí, se administró daratumumab por vía intravenosa en una dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8 y 15, y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 para los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad. En el caso de los pacientes mayores de 75 años a los que se administró una dosis reducida de dexametasona de 20 mg, la dosis completa de 20 mg se administró como un medicamento preinfusión de daratumumab los días en que se administró daratumumab. En los otros casos, la dosis de dexametasona se dividió en los días en que se administró Kyprolis en ambas ramas del estudio. Se continuó el tratamiento en ambas ramas hasta que se produjo la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Se aleatorizó un total de 466 pacientes; 312 en la rama DKd y 154 en la rama Kd. La demografía y características basales se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Demografía y características basales en CANDOR

Características	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Edad al momento de la aleatorización (años)		
Mediana (min, max)	64 (29, 84)	65 (35, 83)
Grupo etario, n (%)		
18 a 64 años	163 (52)	77 (50)
65 a 74 años	121 (39)	55 (36)
75 años o más	28 (9)	22 (14)
Sexo, n (%)		
Masculino	177 (57)	91 (59)
Femenino	135 (43)	63 (41)
Etnia, n (%)		
Asiática	46 (15)	20 (13)
Negra o afroamericana	7 (2,2)	2 (1,3)
Blanca	243 (78)	123 (80)
Otra	16 (5)	9 (6)

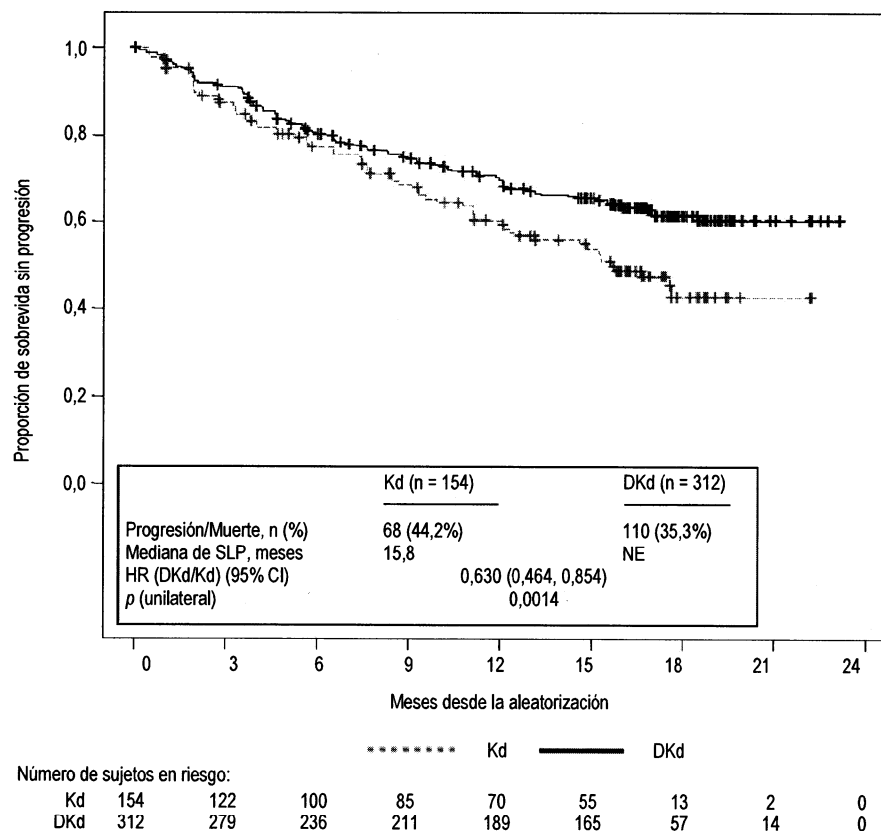
Características	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
Región geográfica, n (%)		
Norteamérica	21 (7)	12 (8)
Europa	207 (66)	103 (67)
Asia-Pacífico	84 (27)	39 (25)
Estado de Desempeño de ECOG, n (%)		
0 o 1	295 (95)	147 (95)
2	15 (4,8)	7 (4,5)
Faltante	2 (0,6)	0 (0,0)
Grupo de riesgo según lo determinado por FISH, n (%)		
Riesgo alto	48 (15)	26 (17)
Riesgo estándar	104 (33)	52 (34)
Desconocido	160 (51)	76 (49)
Estadio de ISS según I x RS en la selección, n (%)		
I o II	252 (81)	127 (82)
III	60 (19)	27 (17)
Cantidad de Regímenes Previos, n (%)*		
1	144 (46)	70 (45)
2	99 (32)	46 (30)
3	69 (22)	37 (24)
Terapias Previas		
Lenalidomida	123 (39)	74 (48)
Refractario a la lenalidomida	99 (32)	55 (36)
Bortezomib	287 (92)	134 (87)
Terapia de anticuerpos CD38 anterior, n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)
Trasplante de células madres (ASCT) anterior, n (%)	195 (62)	75 (49)

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; ISS = Sistema Internación de Clasificación; Kd = Kyprolis y dexametasona

* Los sujetos con una cantidad de regímenes anteriores mayor que 3 fueron 0 en la rama DKd y 1 en la rama Kd.

Se evaluó la eficacia mediante una evaluación IRC de SLP con los criterios de respuesta de IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 9 y la Figura 6. La mediana de la duración de respuesta no se alcanzó para la rama DKd y fue de 16,6 meses (13,9, NE) para la rama Kd. La mediana de tiempo de respuesta (mín., máx.) fue de 1,0 (1, 14) mes para la rama DKd y de 1,0 (1, 10) mes para la rama Kd.

Figura 6: Gráfica Kaplan-Meier de la Sobrevida Libre de Progresión en CANDOR



IC = intervalo de confianza; DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; HR = tasa de riesgo; Kd = Kyprolis y dexametasona;

Tabla 9: Resumen de Resultados Clave en CANDOR (Población con Intensión de Tratar)

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
SLP		
Cantidad de eventos (%)	110 (35%)	68 (44%)
Mediana, Meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
HR (IC 95%)	0,63 (0,46, 0,85)	
p (unilateral) ^a	0,0014	
Respuesta General		
N con Respuesta	263	115
ORR (%) (IC 95%)	84% (80%, 88%)	75% (67%, 81%)
p (unilateral) ^b	0,0040	
RC	89 (28%)	16 (10%)
MBRP	127 (41%)	59 (38%)
RP	47 (15%)	40 (26%)

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

19

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Firma: [Firma]
Co Directora Técnica/Apostrada
Angeles Biocologia de Argentina S.R.L.

	DKd (N = 312)	Kd (N = 154)
MRD [-] tasa de CR a 12 meses n (%) ^c (IC 95%)	39 (12%) (9%, 17%)	2 (1,3%) (0,2%, 4,6%)
p (unilateral) ^b	< 0,0001	
MRD [-] CR ^d	43 (14%)	5 (3,2%)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; HR = tasa de riesgo; DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona; ORR = tasa de respuesta global; SLP = sobrevida libre de progresión; RP = respuesta parcial; MRD [-] CR = enfermedad mínima residual negativa-respuesta completa; NE = no estimable; MBRP = muy buena respuesta parcial

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

^b El valor p fue derivado usando la prueba estratificada de Chi-cuadrado de Cochran Mantel-Haenszel.

^c MRD [-] CR (en un nivel de 10^{-5}) se define como el alcance de una RC según IMWG-URC y el estado de MRD[-] con la evaluación del ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ) en el punto de referencia de 12 meses (un período de 8 meses a 13 meses).

^d MRD[-]CR (en un nivel de 10^{-5}) se define como el alcance de una RC según IMWG-URC y el estado de MRD[-] con la evaluación del ensayo de secuenciación de próxima generación (ClonoSEQ) en cualquier fecha de evaluación durante el estudio.

EQUULEUS

EQUULEUS fue un estudio abierto, de múltiples cohortes que evaluó la combinación de Kyprolis con daratumumab intravenoso y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido de 1 a 3 líneas de terapia anteriores. Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban las siguientes patologías: asma persistente moderada o grave en los últimos 2 años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con VEF 1 < 50% del valor normal previsto o insuficiencia cardíaca congestiva activa (definida como Clase III a IV por la *New York Heart Association*).

Kyprolis se administró por vía intravenosa durante 30 minutos una vez por semana en una dosis de 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1 y se aumentó a una dosis de 70 mg/m² en el Ciclo 1, los Días 8 y 15; y los Días 1, 8, y 15 de cada ciclo de 28 días. Se administró daratumumab a diez pacientes en dosis de 16 mg/kg por vía intravenosa en el Ciclo 1, Día 1 y se administró daratumumab a los pacientes restantes en dosis de 8 mg/kg por vía intravenosa en el Ciclo 1, Días 1 y 2.

A partir de allí, se administró daratumumab por vía intravenosa en dosis de 16 mg/kg los Días 8, 15 y 22 del Ciclo 1; los Días 1, 8, 15 y 22 del Ciclo 2; los Días 1 y 15 de los Ciclos 3 a 6; y el Día 1 para los ciclos restantes de cada ciclo de 28 días. En los Ciclos 1 y 2, se administró dexametasona en dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23; en los ciclos 3 a 6, se administró dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 15 y 16 y en dosis de 40 mg el Día 8 y 22; y en los ciclos 7 y siguientes, se administró dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los Días 1 y 2 y en dosis de 40 mg los Días 8, 15 y 22. En los pacientes mayores de 75 años, se administraron 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

85 pacientes se inscribieron en el estudio EQUULEUS. La demografía y características basales se resumen en la Tabla 10.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

20

IF-2021-26374828-APN DGA#ANMAT
 Ca Dirección Técnica/Asesorada
 Anque Biotecnología de Argentina S.R.L.

Tabla 10: Demografía y Características Basales con 20/70 mg/m² de DKd en EQUULEUS (Tratamiento Combinado para Mieloma Múltiple Recaído y Refractario)

Características	Cantidad de Pacientes (%)
Edad (años)	
Mediana (min, max)	66 (38, 85)
Grupo etario, n (%)	
< 65 años	36 (42)
65 a < 75 años	41 (48)
≥ 75 años	8 (9)
Sexo, n (%)	
Masculino	46 (54)
Femenino	39 (46)
Etnia, n (%)	
Asiática	3 (3,5)
Negra o afroamericana	3 (3,5)
Blanca	68 (80)
Escala ECOG, n (%)	
0	32 (38)
1	46 (54)
2	7 (8)
FISH, n (%)	
N	67
Riesgo estándar	54 (81)
Riesgo alto	13 (19)
Cantidad de Regimenes Previos, n (%)	
1	20 (23)
2	40 (47)
3	23 (27)
> 3	2 (2,4)
Terapias Previas	
Bortezomib	85 (100)
Lenalidomida	81 (95)
Trasplante de células madres (ASCT) anterior	62 (73)
Refractario a la lenalidomida	50 (59)
Refractario a PI e IMiD	25 (29)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; FISH = Hibridación fluorescente *in situ*; PI = inhibidor de proteosoma; IMiD = agente inmunomodulador.

Los resultados de eficacia se basaron en la tasa de respuesta global mediante criterios IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 11. La mediana de tiempo de respuesta fue de 0,95 meses (rango: 0,9, 14,3). La mediana de duración de respuesta fue de 28 meses (IC 95%: 20,5, no estimable).

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

21

IF-2021-26374828-APN DGA#ANMAT
Comisión de Regulación de Medicamentos
 Co. Directora Técnica Apoderada
 Anepi Biotecnología de Argentina SRL

Tabla 11: Resumen de Resultados Clave en EQUULEUS (Población con Intención de Tratar)

	Pacientes del Estudio n (%)
Respuesta General	
N con Respuesta	69
ORR (%) (IC 95%)	81% (71, 89)
Tipo de Respuesta, n (%)	
RCs	18 (21%)
RC	12 (14%)
MBRP	28 (33%)
RP	11 (13%)

IC = Intervalo de Confianza; RCs = Respuesta Completa Estricta; RC = Respuesta Completa; ORR = Tasa de Respuesta Global; RP = Respuesta Parcial; MBRP = Muy Buena Respuesta Parcial

Monoterapia para 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 $\geq 1,5 \times$ 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 12). La mediana de DOR en pacientes que lograron una RP o mejor fue de 8,0 meses (Rango 1,4; 32,5).

**Tabla 12: 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 $\geq 2 \times$ 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 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 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 13.

Tabla 13: Demografía y Características Iniciales en el Estudio PX-171-003 A1 (Monoterapia 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 Estadío Basal	
I	76 (29)
II	102 (38)
III	81 (31)
Desconocido	7 (3)
Análisis citogenéticos o FISH	
Normal/Favorable	159 (60)
Mal Pronóstico	75 (28)
Desconocido	32 (12)
Clearance de creatinina < 30 mL/min	6 (2)

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

^a Rango: 1, 20.

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

La eficacia fue evaluada por ORR según lo determinado por un IRC usando el criterio de respuesta de IMWG. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 14). La mediana de la DOR fue de 7,8 meses (IC 95%: 5,6, 9,2).

**Tabla 14: Respuesta en el Estudio 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 como monoterapia en infusión de hasta 10 minutos. Los pacientes elegibles fueron aquellos con mieloma múltiple recaído o refractario que no fueron tratados previamente con bortezomib, o que recibieron de una a tres líneas de tratamiento previas con $\leq 25\%$ 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 tenían una bilirrubina total $\geq 2 \times$ 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 requirieron 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 15.

**Tabla 15: Demografía y Características Iniciales en PX-171-004 Parte 2
(Monoterapia 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)
Sexo (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 Estadío Basal, n (%)	
I	28 (40)
II	25 (36)
III	16 (23)
Desconocido	1 (1)
Análisis citogenético o <i>FISH</i>	
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. Los resultados de eficacia se proporcionan en la Tabla 16). La mediana de la DOR no se alcanzó.

**Tabla 16: 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. Considere la hidratación con 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 [ver *Reacciones Adversas*].

Premedicación y medicamentos concomitantes

Premedicar con la dosis recomendada de dexametasona para monoterapia o dexametasona administrada como parte de la 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

27

IF-2021-26374828-APN EDCA#ANMAT
 Co Directora Técnica Apoderada
 Amgen Biotecnología de Argentina SRL

Proporcionar tromboprolifaxis para pacientes que están siendo tratados con KYPROLIS en combinación con otras terapias [ver *Advertencias y Precauciones*].

Considerar la profilaxis antiviral para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster [ver *Reacciones Adversas*].

Cálculo de la Dosis

Para pacientes con una superficie corporal (SC) de 2,2 m² o menos, calcule la dosis de Kyprolis con la SC real. Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso del 20% o menos.

En los pacientes con una SC mayor a 2,2 m², calcular la dosis de Kyprolis con una SC de 2,2 m².

Dosis Recomendada

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con lenalidomida y dexametasona hasta el Ciclo 12 como se muestra en la Tabla 17 [ver *Estudios Clínicos*]. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. A partir del Ciclo 13, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 15, 16 hasta el Ciclo 18. Suspender KYPROLIS después del Ciclo 18. Continuar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. Consulte la información de prescripción de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 17: KYPROLIS 20/27 mg/m² 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	Día 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.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

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

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 18 (*ver Estudios Clínicos*). La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la información de prescripción de la dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 18: KYPROLIS 20/56 mg/m² 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	-

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

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 19 (*ver Estudios Clínicos*). La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. De ser tolerado, aumentar la dosis a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Consulte la información de prescripción de la dexametasona para obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 19: KYPROLIS 20/70 mg/m² 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	-	-

	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 al 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 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/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En los pacientes mayores de 75 años, administrar 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

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

Administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable, como se muestra en la Tabla 5 [ver Estudios Clínicos]. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1, Día 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 70 mg/m² en el Ciclo 1, Día 8 y de ahí en adelante. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis y 1 a 3 horas antes del daratumumab intravenoso. Consulte la información de prescripción del daratumumab intravenoso y la dexametasona si desea obtener información adicional sobre la dosis.

Tabla 21: Kyprolis 20/70 mg/m² Una Vez por Semana (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Daratumumab intravenoso 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	Día 23	Días 24 a 28
Kyprolis (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	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)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 al 6											
	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)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclo 7 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)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* En los pacientes mayores de 75 años, administrar 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa una vez por semana después de la primera semana.

Monoterapia con KYPROLIS

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

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa por infusión de 10 minutos [ver Estudios Clínicos]. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 de cada 28 días, como se muestra en la Tabla 22. 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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

33

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Para más información consulte
 al Director Técnico/Apodadorado
 Angen Biotecnología de Argentina SRL

según sea necesario para minimizar las reacciones relacionadas a la infusión [ver *Dosis y Administración*]. 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. De ahí en adelante, continúe con KYPROLIS hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 22: Monoterapia con KYPROLIS 20/27 mg/m² dos veces por semana (Infusión de 10 Minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 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/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 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/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 y subsiguientes									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Seman a 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/m ²)	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

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa por infusión de 30 minutos [ver *Estudios Clínicos*]. En los Ciclos 1 a 12, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días, como se muestra en la Tabla 23. A partir del Ciclo 13, administrar KYPROLIS en los Días 1, 2, 15 y 16 de cada ciclo de 28 días. Premedicar con 8 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 minimizar las reacciones relacionadas a la infusión [ver *Dosis y Administración*]. 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. Continuar con KYPROLIS hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tabla 23: 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 por Reacciones Adversas

En la Tabla 24 se muestran las acciones y modificaciones de las dosis recomendadas de KYPROLIS. Las reducciones de los niveles de dosis se presentan en la Tabla 25. Consulte la información para prescribir de lenalidomida, daratumumab intravenoso y dexametasona respectivamente para las modificaciones de dosis recomendadas con cada producto.

Tabla 24: Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas^a

Toxicidad Hematológica [ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas]	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 con un valor mayor o igual a $0,5 \times 10^9/L$, continuar a igual dosis Para caídas posteriores menores a $0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción 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 a igual dosis

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstrucción CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

35

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para más información consulte
Co Directora Técnica/Apostrada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

<ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario menor a $10 \times 10^9/L$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Discontinuar <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a un valor mayor o igual a $10 \times 10^9/L$ y/o el sangrado es controlado, continuar a igual dosis Para caídas posteriores menores a $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción de dosis al reiniciar KYPROLIS^a
<p align="center">Toxicidad Renal <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i></p>	<p align="center">Medidas Recomendadas</p>
<ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica mayor o igual a $2 \times$ encima de la línea basal, o Clearance de creatinina menor a 15 ml/min, o clearance de creatinina que disminuye a un valor menor o igual al 50% del basal, o necesidad de hemodiálisis 	<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
<p align="center">Otras Toxicidades No-hematológicas <i>[ver Reacciones Adversas]</i></p>	<p align="center">Medidas Recomendadas</p>
<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 con 1 (una) reducción de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver Tabla 23 para reducciones de niveles de dosis.

^b Grados 3 y 4.

Tabla 25: Reducciones de Dosis por Reacciones Adversas

Régimen	Dosis	Primera reducción de dosis	Segunda reducción de dosis	Tercera reducción de dosis
KYPROLIS y Dexametasona O KYPROLIS, Daratumumab 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 KYPROLIS, Daratumumab y Dexametasona O Monoterapia con KYPROLIS (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 con KYPROLIS (dos veces por semana)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-

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 Insuficiencia Hepática

Para 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), reducir la dosis de KYPROLIS un 25% [ver *Uso en Poblaciones Específicas* y *Características Farmacológicas*].

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

36

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
Comisión de Regulación de Medicamentos
 Calle Dársena Técnica Aposolada
 Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

Dosis Recomendada para Insuficiencia Renal Terminal

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

Preparación y Administración

Los viales de KYPROLIS no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a una única dosis. 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/o 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/m^2) y número de viales de KYPROLIS requeridos en base a la superficie corporal (SC) del paciente al inicio.
3. Reconstituir asépticamente cada vial de KYPROLIS sólo con Agua Estéril para Inyección, USP, utilizando los volúmenes descritos en la Tabla 26. 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 26. 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

37

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
Patricia María Alicia González
 Co Directora Técnica Apoderada
 Ingen. Biología de Argentina SRL

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. Administrar KYPROLIS directamente por infusión intravenosa, o 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 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).
9. Purgar la guía de administración intravenosa con solución salina normal o Dextrosa al 5%, USP inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis.
10. Kyprolis no debe mezclarse con otros medicamentos ni administrarse como infusión junto con ellos.

La estabilidad de KYPROLIS reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se presenta en la Tabla 27.

Tabla 27: 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*].

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

38

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Com. Único de Regulación de los Servicios de Salud
 Co. Directora Técnica/ Apoderada
 Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

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 ingestión de líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

39

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Para Más Información
 Co Directora Técnica/Apostrada
 Angen Biotecnología de Argentina SRL

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 [ver *Farmacodinamia*].

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 reportó hipertensión con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron KYPROLIS en combinación con daratumumab en el estudio CANDOR. 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 hipertensiva, 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 con recaída avanzada y refractaria que recibieron KYPROLIS como monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un *clearance* de creatinina basal menor

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

40

IF-2021-26374828-APN DGA#ANMAT
 Form. 10/2018 (Anexo 1) - ANMAT
 Co Directora Técnica/ Apoderada
 Amgen Biotecnología de Argentina SRL

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 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 Infusión

Se han reportado casos de reacciones a la infusión, 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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

41

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.

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

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 una prueba 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 antiviral. 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

42

IF-2021-26374828-APN/DGA/ANMAT
 ANMAT
 Co-Dirección Técnica Apoderada
 Aníbal Biondella de Argentina S.R.L.

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.

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

Kyprolis 30 mg en polvo para solución para infusión

Este medicamento contiene 109 mg de sodio por vial de 30 mg, lo cual equivale al 5,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Kyprolis 60 mg en polvo para solución para infusión

Este medicamento contiene 216 mg de sodio por vial de 60 mg, lo cual equivale al 11% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Contenido de ciclodextrina

Kyprolis 30 mg en polvo para solución para infusión

Este medicamento contiene 1500 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica) por vial de 30 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Kyprolis 60 mg en polvo para solución para infusión

Este medicamento contiene 3000 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica) por vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

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 y su mecanismo de acción [ver *Características Farmacológicas*]. No hay datos disponibles sobre el uso de KYPROLIS en mujeres embarazadas para evaluar los riesgos 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 la posibilidad de reacciones adversas serias en el niño amamantado, 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

45

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Para Más Información Contactar
 Co Directora Técnica / Apodada
 Angen Biotecnología de Argentina S.R.L.

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 2387 pacientes en estudios clínicos de KYPROLIS, 51% tenían 65 años o más, mientras que el 14% tenían 75 años o más. La incidencia de reacciones adversos serios fue del 49% en los pacientes menores de 65 años, del 58% en pacientes de 65 a 74 años, y del 63% en pacientes de 75 años o más. De los 308 pacientes en CANDOR que recibieron DKd, el 47% tenía 65 años o más, mientras que el 9% tenía 75 años o más. Se produjeron reacciones adversas fatales en la rama DKd de CANDOR en el 6% de los pacientes de menos de 65 años, en el 14% de los pacientes entre 65 y 74 años, y en el 14% de los pacientes de 75 años o más [ver *Reacciones Adversas*]. 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 se ha establecido una dosis recomendada de KYPROLIS para pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ $3 \times$ LSN y cualquier AST) [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 describen en otra parte en el etiquetado:

- Trastornos Cardíacos
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

46

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para Más Información
 Co Directora Técnica/ Apoderada
 Ingen. Biología de Argentina S.R.L.

- 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

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.

La población de seguridad agrupada descrita en Advertencias y Precauciones refleja la exposición a Kyprolis en 1789 pacientes, administrado en combinación con otros medicamentos en ASPIRE, ENDEAVOR, A.R.R.O.W. y CANDOR. Las reacciones adversas más comunes que se produjeron en al menos un 20% de los pacientes que recibieron Kyprolis combinado con otros fármacos fueron anemia, diarrea, fatiga, hipertensión, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia, tos, disnea e insomnio.

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis 20/27 mg/m² dos veces por semana en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en ASPIRE [ver 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 frecuentes de las muertes ocurridas en los pacientes (%) en las ramas (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 frecuentes 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%).

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

47

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Planta Médica Acción Católica
Co Directora Técnica/ Apoderada
Angeles Biotecnología de Argentina SRL

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.

En la Tabla 28, se resumen las reacciones adversas que ocurrieron en los primeros 12 ciclos en ASPIRE.

Tabla 28: Reacciones Adversas ($\geq 10\%$) en los Ciclos 1 a 12 en los Pacientes que Recibieron KRd (Dosis 20/27 mg/m² en ASPIRE)

Reacciones Adversas	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 del 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				
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)
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)

Reacciones Adversas	KRd (N = 392) n (%)		Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
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 del lugar de administración:** escalofríos, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor.
- **Infecciones:** 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

49

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Para más información consulte
 Co Directora Técnica Apoderada
 Angen Biotecnología de Argentina SRL

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 30.

Tabla 30: Reacciones Adversas Reportadas ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 en Pacientes que Recibieron Kd (Dosis 20/56 mg/m²) en ENDEAVOR

Reacciones Adversas	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)
Trastornos Generales y del 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				
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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

51

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 Familiares y Asociados
 Co Directora Técnica Apoderada
 Aníbal Bortolotto de Argentina SRL

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 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.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad al medicamento.
- **Infecciones:** 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.

La Tabla 31 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en la rama Kd.

Tabla 31: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$) en los Meses 1 a 6 (Dosis 20/56 mg/m² en ENDEAVOR)

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.

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en A.R.R.O.W. [*ver 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, la neumonía fue la reacción adversa seria más frecuente (8% vs 7%). 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 frecuente 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.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una tasa del 10% o más en cualquiera de las ramas Kd se presentan en la Tabla 32.

Tabla 32: Reacciones Adversas en Pacientes que Recibieron Kd ($\geq 10\%$ en cualquier rama Kd) en A.R.R.O.W.

Reacciones Adversas	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	Grado ≥ 3	Cualquier Grado	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 del 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				
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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

54

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para más información consulte
Co. Directora Técnica Apoderada
Angeles Biología de Argentina SRL

- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa.
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, constipación, dispepsia, odontalgia, vómitos.
- **Trastornos Generales y 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 hepato biliares:** colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia.
- **Infecciones:** 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.

Kyprolis en Combinación con Daratumumab Intravenoso y Dexametasona

La seguridad de Kyprolis en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona se evaluó en dos estudios (CANDOR y EQUULEUS).

CANDOR

La seguridad de Kyprolis 20/56 mg/m² dos veces por semana en combinación con daratumumab intravenoso y dexametasona (DKd) se evaluó en CANDOR [ver Estudios Clínicos]. Los pacientes recibieron Kyprolis por una mediana de duración de 58 semanas en la rama DKd y de 40 semanas en la rama Kd.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes en la rama DKd y en el 46% de los pacientes en la rama Kd. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas en la rama DKd en comparación con la rama Kd fueron neumonía (14% vs 9%), pirexia (4,2% vs 2,0%), influenza (3,9% vs 1,3%), sepsis (3,9% vs 1,3%), anemia (2,3% vs 0,7%), bronquitis (1,9% vs 0%) y diarrea (1,6% vs 0%). Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 10% de los 308 pacientes en la rama DKd en comparación con un 5% de los 153 pacientes en la rama Kd. La reacción adversa fatal más frecuente (DKd vs Kd) fue infección 4,5% vs 2,6%.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

55

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
 República Argentina
 Oficina Directora Técnica Apoderada
 Anagen Biotecnología de Argentina SRL

La discontinuación permanente debido a una reacción adversa en los pacientes que recibieron Kyprolis ocurrió en el 21% de los pacientes en la rama DKd vs el 22% en la rama Kd. Las causas más frecuentes de discontinuación de Kyprolis por reacciones adversas fueron insuficiencia cardíaca (1,9%) y fatiga (1,9%) en la rama DKd e insuficiencia cardíaca (2,0%), hipertensión (2,0%) e insuficiencia renal aguda (2,0%) en la rama Kd. La interrupción de Kyprolis debido a reacciones adversas ocurrió en el 71% de los pacientes en la rama DKd vs el 63% en la rama Kd. La reducción de la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas ocurrió en el 25% de los pacientes en la rama DKd vs el 20% en la rama Kd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron luego de la primera dosis de Kyprolis fueron del 13% en la rama DKd vs el 1% en la rama Kd.

En la Tabla 33, se resumen las reacciones adversas en CANDOR.

Tabla 33: Reacciones Adversas ($\geq 15\%$) en Pacientes que Recibieron DKd o Kd (Dosis 20/56 mg/m²) en CANDOR

Reacciones Adversas	DKd dos veces por semana (N = 308)		Kd dos veces por semana (N = 153)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	37	25	30	16
Anemia ^e	33	17	31	14
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	32	3,9	14	0,7
Náuseas	18	0	13	0,7
Trastornos Generales y del Lugar de Administración				
Reacción relacionada con la infusión ^a	41	12	28	5
Fatiga ^b	32	11	28	8
Pirexia	20	1,9	15	0,7
Infecciones				
Infección del tracto respiratorio ^c	40 ^g	7	29	3,3
Neumonía	18 ^g	13	12	9
Bronquitis	17	2,6	12	1,3
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Dolor de espalda	16	1,9	10	1,3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	18	3,9	11	2,0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^f	21	0	21	0
Disnea	20	3,9	22	2,6
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	31	18	28	13

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

^a La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un grupo de síntomas (como hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, insuficiencia renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema de los párpados, insuficiencia renal, hinchazón facial) relacionados con reacciones a la infusión que ocurrieron en el término de 1 día después de la administración de DKd o de Kd.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

56

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para más información contacte con:
Co-Directora Técnica Apoderada
Angen Biotecnología de Argentina SRL

^b Fatiga incluye fatiga y astenia.

^c 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.

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

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

^f Tos incluye tos productiva y tos seca.

^g Incluye reacciones adversas fatales.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, púrpura trombocitopénica trombótica
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, taquicardia
- **Trastornos oculares:** cataratas
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal
- **Trastornos Generales y del Lugar de Administración:** dolor torácico, malestar
- **Infecciones:** gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, sepsis, shock séptico, infección del tracto urinario, infección viral
- **Investigaciones:** incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de creatinina en la sangre, incremento de la proteína c-reactiva, disminución de la fracción de eyección
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** deshidratación, hiperglucemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor en extremidad
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome de encefalopatía posterior reversible, neuropatía periférica
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** insuficiencia respiratoria aguda, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** erupción
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, crisis hipertensiva

EQUULEUS

La seguridad de Kyprolis 20/70 mg/m² una vez por semana en combinación con daratumumab y dexametasona (DKd) se evaluó en EQUULEUS [ver *Estudios Clínicos*]. Los pacientes recibieron Kyprolis por una mediana de duración de 66 semanas.

Se reportaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes reportadas fueron neumonía (4,7%), infección del tracto respiratorio superior (4,7%), carcinoma basocelular (4,7%), influenza (3,5%), deterioro general del estado físico (3,5%) e hipercalcemia (3,5%). Se produjeron reacciones adversas fatales dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de cualquier tratamiento del estudio en un 3,5% de los pacientes fallecidos debido un deterioro general del estado físico, falla orgánica múltiple después de aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

57

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Patricia María Alicia Barón
Co-Directora Técnica Apoderada
Angen Biotecnología de Argentina SRL

La discontinuación de Kyprolis ocurrió en un 19% de los pacientes. La causa más frecuente de discontinuación por reacción adversa fue astenia (2%). La interrupción de Kyprolis debido a reacciones adversas ocurrió en un 77% de los pacientes. La reducción de la dosis de Kyprolis debido a reacciones adversas ocurrió en un 31% de los pacientes en DKd.

Las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron luego de la primera dosis de Kyprolis fueron del 11%. Las reacciones adversas de hipertensión pulmonar se reportaron en un 4,7% de los pacientes en EQUULEUS.

En la Tabla 34, se resumen las reacciones adversas en EQUULEUS.

Tabla 34: Reacciones Adversas ($\geq 15\%$) en Pacientes que Recibieron DKd (Dosis 20/70 mg/m²) en EQUULEUS

Reacciones Adversas	DKd una vez por semana (N = 85)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático		
Trombocitopenia ^a	68	32
Anemia ^b	52	21
Neutropenia ^c	31	21
Linfopenia ^d	29	25
Trastornos Generales y del Lugar de Administración		
Fatiga ^e	54	18
Reacción relacionada con la infusión ^f	53	12
Pirexia	37	1,2
Infecciones		
Infección del tracto respiratorio ^g	53	3,5
Bronquitis	19	0
Nasofaringitis	18	0
Influenza	17	3,5
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	42	1,2
Vómitos	40	1,2
Diarrea	38	2,4
Estreñimiento	17	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Disnea	35	3,5
Tos ^h	33	0
Trastornos Vasculares		
Hipertensión	33	20
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	33	4,7
Trastornos del Sistema Nervioso		
Cefalea	27	1,2
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Dolor de espalda	25	0
Dolor en extremidad	15	0

DKd = Kyprolis, daratumumab y dexametasona; Kd = Kyprolis y dexametasona

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

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

58

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para más información contacte:
Co. Directora Técnica/ Apoderada
Angen Biotecnología de Argentina SRL

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

^d Linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia

^e Fatiga incluye fatiga y astenia.

^f La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión se basa en un grupo de síntomas (como hipertensión, pirexia, erupción, mialgia, hipotensión, aumento de la presión arterial, urticaria, insuficiencia renal aguda, broncoespasmo, edema facial, hipersensibilidad, erupción, síncope, sibilancias, prurito ocular, edema de los párpados, insuficiencia renal, hinchazón facial) relacionados con reacciones a la infusión que ocurrieron en el término de 1 día después de la administración de DKd o de Kd.

^g 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.

^h Tos incluye tos productiva y tos seca.

Reacciones Adversas con Frecuencia < 15%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, microangiopatía trombótica
- **Trastornos cardíacos:** insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal
- **Trastornos generales y del lugar de administración:** síndrome de disfunción multiorgánica
- **Infecciones:** neumonía, sepsis, shock séptico
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** deshidratación, hipercalcemia
- **Trastornos renales y urinarios:** insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, daño renal
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
- **Trastornos vasculares:** hipotensión

KYPROLIS en Pacientes que Recibieron Monoterapia

La seguridad de KYPROLIS 20/27 mg/m² vía infusión de 10 minutos, fue evaluada en estudios clínicos con 598 pacientes con mieloma recaído y/o refractario [ver Estudios Clínicos]. 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).

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.

Se reportaron reacciones adversas serias en un 50% de los pacientes en los estudios agrupados de Kyprolis en monoterapia (N = 598). Las reacciones adversas serias más frecuentes 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%).

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

59

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT
Comisión Nacional de
 Control de Medicamentos
 y Dispositivos Médicos
 Autoridad de Regulación y
 Control de Alimentos
 Anque Biotecnología de Argentina S.R.L.

En FOCUS, 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 [ver Estudios Clínicos]. 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 que ocurrieron con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 35.

Tabla 35: Reacciones Adversas ($\geq 20\%$) 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)	
	Todos los Grados n (%)	Grado 3 a 5 n (%)	Todos los Grados 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.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

60

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

París, 11 de Mayo de 2021
Co-Directora Técnica Apoyada
Angen Biocología de Argentina SRL

° 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 del lugar de administración:** astenia, reacción en el lugar de infusión, falla multiorgánica, dolor.
- **Trastornos hepatobiliares:** insuficiencia hepática.
- **Infecciones:** 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.

La Tabla 36 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa > 10% para los pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 36: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%) con KYPROLIS en Monoterapia

Anormalidad de Laboratorio	KYPROLIS 20/56 mg/m ² (N = 24) n (%)	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (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 han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación 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: síndrome urémico hemolítico (SUH), reactivación del virus de la hepatitis B, perforación gastrointestinal, pericarditis y coriorretinitis por citomegalovirus, que incluye coriorretinitis, neumonitis, enterocolitis, viremia, obstrucción intestinal y pancreatitis aguda.

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, monitoree las reacciones adversas de los pacientes y proporcione tratamiento de apoyo según sea apropiado. El paciente debe 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 PARA EL PACIENTE

Proporcione la siguiente información a los pacientes previo al tratamiento con KYPROLIS:

Trastornos Cardiacos: Informar a los pacientes sobre los riesgos y síntomas de la insuficiencia cardíaca 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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

62

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Comisión de Asesoramiento
Co-Directora Técnica/Apoyada
Argen Biotecnología de Argentina SRL

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 Relacionadas con la 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*].

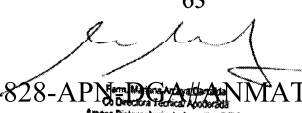
Manejo/Operación de Maquinaria: Informar a los pacientes que KYPROLIS puede causar fatiga, mareos, desmayos y/o reducción de la presión arterial. Recomendar a los pacientes que no maneje ni opere maquinaria si presenta alguno de estos síntomas.

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*].

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

63

IF-2021-26374828-APN  N. MAT
Niemi, D. G. y Asociados S.R.L.
 C. de Ingesta Técnica Autorizada
 Angeles Biotecnología de Argentina S.R.L.

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.

PRESENTACIONES

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

64

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Para más información consulte
al Director Técnico/Autorizado
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

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:

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs Geriatric Patients

65

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Firma Manuella Alicia Gonzalez
Co Directora Técnica/Apoderada
Amgen Biotecnología de Argentina SRL



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-25612630- AMGEN - Prospectos - Certificado N57.371.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 65 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:34:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:34:22 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE**KYPROLIS®**

carfilzomib

vial de un solo uso de 60 mg o 30 mg

Elaborado en los Estados Unidos

Venta bajo receta archivada

Lea todo este prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento dado que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, contacte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y su médico se lo administrará.
- Si experimenta alguno de los efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este prospecto. Vea la sección 4.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

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

1. QUÉ ES KYPROLIS Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Carfilzomib es el principio activo de KYPROLIS.

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

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

KYPROLIS puede ser administrado a usted solo (como terapia única), o en combinación con lenalidomida y dexametasona, o en combinación con dexametasona y daratumumab, o solamente con dexametasona. Lenalidomida, dexametasona y daratumumab son otros medicamentos utilizados para tratar el mieloma múltiple.

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

1

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Fam. Mariana Arcaya González
Co Directora Técnica Apoderada
Angen Biotecnología de Argentina S.R.L.

2. ANTES DE UTILIZAR KYPROLIS

Advertencias y precauciones

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

- Problemas del corazón, incluyendo historia de dolor de pecho (angina de pecho), ataque al corazón, ritmo cardíaco irregular, alta presión sanguínea o si alguna vez ha recibido una medicina para el corazón
- Problemas pulmonares, incluyendo falta de aire (disnea) en reposo o en actividad
- Problemas renales, incluyendo insuficiencia renal o si alguna vez ha recibido diálisis
- Problemas del hígado, incluyendo un historial de hepatitis, hígado graso, o si alguna vez le han dicho que su hígado no está funcionando correctamente
- Sangrado inusual, incluyendo moretones espontáneos, sangrado de una lesión, como el de un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial, o sangrado interno lo que podría indicar que las plaquetas están bajas
- Coágulos en sus venas (trombosis)
- Cualquier otra condición médica importante por la cual fue hospitalizado o recibió medicamentos

Condiciones de las que podría necesitar estar al tanto

KYPROLIS puede empeorar algunas condiciones o causar efectos secundarios graves, incluyendo complicaciones que amenazan la vida. Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Dolor en el pecho, dificultad para respirar o si presenta hinchazón de los tobillos y pies, los cuales pueden ser síntomas de problemas del corazón
- Dificultad para respirar, incluyendo falta de aire (disnea) en reposo o en actividad o tos, respiración rápida, sensación de no poder respirar suficiente aire, ruido al respirar (sibilancias) o tos, los cuales pueden ser signos de enfermedad pulmonar
- Presión arterial muy alta, dolor en el pecho, dolor de cabeza, confusión, visión borrosa, náuseas y vómitos, o ansiedad severa, lo cuales pueden ser signos de una condición conocida como crisis hipertensiva
- Dificultad para respirar en actividades diarias o en reposo, latidos irregulares del corazón, pulso acelerado, cansancio, mareos y desmayos, que pueden ser signos de una condición conocida como hipertensión pulmonar
- Hinchazón de los tobillos, pies o manos, pérdida de apetito, menor cantidad de orina o análisis de sangre anormales que pueden ser síntomas de problemas renales o insuficiencia renal
- Un efecto secundario llamado Síndrome de Lisis Tumoral, el cual puede ser causado por la destrucción rápida de las células tumorales que resulta en análisis de sangre anormales y puede causar latidos irregulares o insuficiencia renal
- Una reacción a la infusión de KYPROLIS que puede incluir los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos o temblores, dolor en las articulaciones, dolor muscular, enrojecimiento facial o hinchazón, inflamación de la garganta, debilidad, dificultad para respirar, presión arterial baja, desmayo, opresión en el pecho, o dolor en el pecho
- Hematomas o sangrado inusual, como un corte que no deja de sangrar en un tiempo prudencial o sangrado interno evidenciable mediante tos con sangre, vómito con sangre, heces oscuras, o sangre roja rutilante en las heces
- Dolor en alguna de sus piernas (el cual puede ser síntoma de coágulos de sangre en las venas profundas de la pierna), dolor de pecho o dificultad al respirar (el cual puede ser un síntoma de coágulos en los pulmones)

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

2

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Farm. Mariana Arcaya González
Co. Directora Técnica Apoyada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

- Problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática, que puede causar coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), dolor abdominal o hinchazón, náuseas o vómitos. Si alguna vez ha tenido una infección por el virus de la hepatitis B, el tratamiento con este medicamento puede provocar que la infección por el virus de la hepatitis B se vuelva a activar
- Sangrado, moretones, debilidad, confusión, fiebre, náuseas, vómitos y diarrea e insuficiencia renal aguda, que pueden ser señales de una condición de la sangre conocida como microangiopatía trombótica
- Dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), que pueden ser síntomas de una condición neurológica conocida como Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)
- Visión borrosa o doble, dificultad en el habla, debilidad en un brazo o una pierna, un cambio en el modo en que camina, problemas con el equilibrio, entumecimiento persistente, disminución de la sensibilidad o pérdida de la sensibilidad, pérdida de memoria o confusión, los cuales podrían ser síntomas de una infección del sistema nervioso central conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

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

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

No utilice KYPROLIS si usted es alérgico a carfilzomib o a cualquiera de sus componentes (listados en la sección 6).

Otros medicamentos con KYPROLIS

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

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

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Para las mujeres recibiendo KYPROLIS

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

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

3

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Fam. Mariano Arceys Corraldo
Co Directora Técnica Apodada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

Para hombres recibiendo KYPROLIS

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

KYPROLIS contiene sodio

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

3. CÓMO UTILIZAR KYPROLIS

KYPROLIS le será administrado por un profesional de la salud. KYPROLIS única dosis semanal se le administrará en su vena, cada semana durante 3 semanas, seguidas de una semana de descanso. KYPROLIS dosis dos veces por semana se le administrará en su vena, 2 días seguidos, cada semana por 3 semanas, seguido de una semana de descanso. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Esto significa que KYPROLIS será administrado en los Días 1, 8 y 15 para una dosis semanal y en los Días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 para un esquema de dos veces por semana de cada ciclo de 28 días.

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

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

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de KYPROLIS, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Otros efectos secundarios incluyen los siguientes:

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

4

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Fern. Mariana Arcaya Garralda
Co Directora Técnica Apoderada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

5

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Fam. Mariana Arcaya Carralés
Co Directora Técnica/ Apoderada
Angen Biotecnología de Argentina SRL

Sistema de Órganos	Eventos Adversos
Análisis de sangre anormales	Análisis de función renal anormales; análisis de función hepática anormales; aumento de los niveles sanguíneos de proteína c-reactiva, glucosa, calcio, ácido úrico, o potasio; disminución de los niveles en sangre de proteína, potasio, magnesio, calcio, sodio o fósforo
Metabolismo	Deshidratación, síndrome de lisis tumoral (que puede ser causado por la rápida destrucción de las células tumorales y aumentar los niveles de potasio, ácido úrico, fósforo en la sangre, y puede conducir a insuficiencia renal aguda), disminución del apetito
Músculo	Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor en las extremidades, manos o pies, dolor de huesos, dolor muscular, espasmos musculares, debilidad muscular, dolores musculares
Sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareos, entumecimiento, estremecimiento o disminución de la sensibilidad en las manos y/o pies, ictus, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), con síntomas como dolores de cabeza, confusión, convulsiones, pérdida de la visión y presión arterial alta (hipertensión), sangrado en el cerebro
Psiquiátrico	Insomnio (dificultad para dormir), ansiedad
Riñón	Insuficiencia renal aguda
Piel	Erupción cutánea, picazón en la piel, enrojecimiento de la piel, aumento de la sudoración
Vasos sanguíneos	Presión arterial alta (hipertensión), presión arterial baja (hipotensión), coágulos sanguíneos en las venas (trombosis venosa profunda), presión arterial muy alta (crisis hipertensiva), sensación de cuerpo caliente

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

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

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

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

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

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

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

6

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Farm. Mariana Araya González
Co Directora Técnica/Asesorada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.

¿Cuáles son los ingredientes de KYPROLIS?

Ingrediente activo: carfilzomib; después de la reconstitución KYPROLIS contiene 2 mg/ml de carfilzomib.

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

Este medicamento no contiene lactosa ni gluten.

Cuál es el aspecto de KYPROLIS y el contenido del vial

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

RECORDATORIO

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

“En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:

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

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

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 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:

AR CDSv19 CANDOR MMY1001 and GI Obstruction CDSv20 AP - CDSv21 Fatal TEAEs
Geriatric Patients

7

IF-2021-26374828-APN-DGA#ANMAT

Farm. Mariana Araya Garrido
Co Directora Técnica/ Apodada
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-25612630- AMGEN - Inf pacientes - Certificado N57.371

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.15 08:34:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.15 08:34:51 -03:00