

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KYPROLIS
CARFILZOMIB
Polvo liofilizado para solución inyectable 60 mg

COMPOSICIÓN

Cada vial de 60 mg contiene:

Carfilzomib60,00 mg

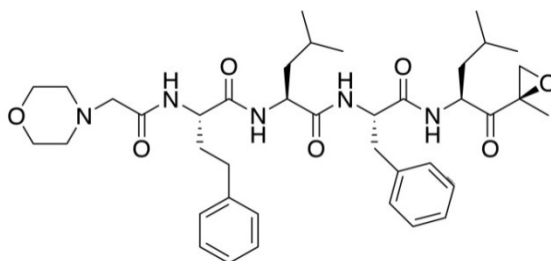
(Incluir listado cualitativo de excipientes aprobado en el registro sanitario)

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros Agentes Antineoplásicos. Código ATC: L01XX45

FARMACOLOGÍA

Carfilzomib es un tetrapéptido epóxido modificado, aislado como base libre cristalina. El nombre químico para carfilzomib es (2S)-N-((S)-1-((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-yl)-1-oxopentano-2-ylcarbamoil)-2-feniletíl)-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.

Mecanismo de Acción

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Farmacodinamia

La administración de carfilzomib por vía intravenosa resultó en la supresión de la actividad tipo quimotripsina (*CT-L*) del proteosoma cuando se midió en sangre 1 hora después de la primera dosis. Las dosis de carfilzomib ≥ 15 mg/m² con o sin lenalidomida y dexametasona indujeron a una inhibición del $\geq 80\%$ de la actividad *CT-L* del proteosoma. Adicionalmente, la administración intravenosa de carfilzomib 20 mg/m² como agente único resultó en la inhibición promedio de las subunidades de polipéptidos de baja masa molecular 2 (*LMP2*) y del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo-1 (*MECL1*) de la proteosoma en el rango del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas luego de la primera dosis de carfilzomib para cada semana de dosificación.

TOXICOLOGIA NO-CLINICA**Carcinogénesis, Mutagénesis y Falta de Fertilidad**

No se realizaron estudios de carcinogénesis con carfilzomib.

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

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

Toxicología y/o Farmacología Animal

Los monos a los cuales se les administró una dosis única por bolo intravenoso de carfilzomib de 3 mg/kg (aproximadamente 1,3 veces la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal) presentaron hipotensión, frecuencia cardíaca elevada y niveles séricos de troponina-T elevados. La administración repetida de carfilzomib por bolo intravenoso de ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos utilizando los cronogramas de dosificación similares a aquéllos utilizados clínicamente resultó en la muerte a causa de toxicidad en el sistema cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación del líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas representa aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a la superficie corporal. La dosis de 2 mg/kg/dosis en monos es aproximadamente equivalente a la dosis recomendada en humanos en base a la superficie corporal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

FARMACOCINÉTICA

Carfilzomib en dosis entre 20 mg/m² y 70 mg/m² administrados en una infusión de 30 minutos dio lugar a aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) y el área bajo la curva con el tiempo hasta el infinito (AUC_{inf}) en pacientes con mieloma múltiple . También se observó un aumento dependiente de la dosis en C_{max} y AUC_{inf} entre carfilzomib 20 mg / m² y 56 mg / m² como una infusión de 2 a 10 minutos en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Una infusión de 30 minutos dio como resultado una AUC_{inf} similar, pero de 2 a 3 veces la C_{max} 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 carfilzomib 70 mg / m² como una infusión semanal de 30 minutos o de 15 y 20 mg / m² como una infusión dos veces por semana de 2 a 10 minutos.

La siguiente tabla estima el promedio del área diaria bajo la curva en el primer ciclo (AUC_{C1, avg}), el área diaria promedio bajo la curva en estado estable (AUC_{ss}) y la C_{max} en la dosis más alta en el primer ciclo (C_{max}, C₁) Para los diferentes regímenes de dosificación.

<u>Párametros estimados (%CV)</u>	<u>20/27 mg/m² dos veces por semana con una infusión de 2 a 10 minutos</u>	<u>20/56 mg/m² dos veces por semana con una infusión de 30 minutos</u>	<u>20/70 mg/m² una vez a la semana con infusión de 30 minutos</u>
<u>AUC_{C1, avg} (ng·hr/mL)</u>	<u>95 (40)</u>	<u>170 (35)</u>	<u>114 (36)</u>
<u>AUC_{ss} (ng·hr/mL)</u>	<u>111 (34)</u>	<u>228 (28)</u>	<u>150 (35)</u>
<u>C_{max, C1} (ng/mL)</u>	<u>1282 (17)</u>	<u>1166 (29)</u>	<u>1595 (36)</u>

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. Cuando se analizó *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas promedió el 97% en el rango de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo

Carfilzomib fue rápida y ampliamente metabolizado. Los metabolitos predominantes medidos en el plasma y orina humanos, y los generados *in vitro* por medio de hepatocitos humanos, fueron fragmentos de péptidos y el diol de carfilzomib, lo que sugiere que la descomposición de la peptidasa y la hidrólisis del epóxido fueron las principales vías metabólicas. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo general del carfilzomib. No se conoce la existencia de actividad biológica en los metabolitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Eliminación

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

Poblaciones Específicas*Edad, Género y Raza*

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

Insuficiencia Hepática

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

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

Insuficiencia Renal

Relativo a pacientes con función renal normal, pacientes con ERFT en hemodiálisis mostraban un ABC de carfilzomib 33% más alto. **Dado que no se ha estudiado el aclaramiento de las concentraciones de Kyprolis en hemodiálisis, el medicamento debe administrarse después del procedimiento de hemodiálisis.** ~~No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal.~~

Interacciones Medicamentosas

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

Citocromo P450

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

administración concomitante de carfilzomib. No se espera que Kyprolis inhiba las actividades de CYP3A4/5 y/o afecte la exposición a los sustratos CYP3A4/5.

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

INDICACIONES

Mieloma Múltiple Recidivante o Resistente

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

CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidades Cardiacas

Tras la administración de Kyprolis, han ocurrido la aparición o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), miocardiopatía restrictiva, isquemia del miocardio e infarto de miocardio incluyendo fatalidades. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con una función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos se produjeron a través del curso de la terapia con Kyprolis. Ha ocurrido muerte por paro cardíaco un día de la administración de Kyprolis. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico evaluando Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) frente lenalidomida/dexametasona (Rd), la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 6% en el brazo de KRd frente el 4% del brazo de Rd. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico de Kyprolis más dexametasona (Kd) frente bortezomib más dexametasona (Vd), la incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 8% en el brazo de Kd frente el 3% en brazo de Vd.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Se debe monitorear **a los** pacientes por señales clínicas o síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar de inmediato si se sospecha de toxicidad cardíaca. Suspender el tratamiento con Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos de Grado 3 ó 4 hasta que se alcance la recuperación, y evalúe retomar el tratamiento con Kyprolis a 1 (una) reducción del nivel de dosis con base en una evaluación de beneficio/riesgo [ver *Dosis y Administración*].

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

En pacientes ≥ 75 años de edad, se incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca comparado a pacientes < 75 años de edad. Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca Clase III y IV conforme a la *New York Heart Association*, infarto al miocardio, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por la medicación, no fueron elegibles para los ensayos clínicos. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a una evaluación médica completa (incluyendo presión arterial y gestión de fluidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estrecho seguimiento [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

Fallo Renal Agudo

Han ocurrido casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que reciben Kyprolis. Eventos adversos de insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal) han ocurrido en aproximadamente 10% de los pacientes tratados con Kyprolis. La insuficiencia renal aguda se reportó con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado recidivante y resistente que recibieron monoterapia de Kyprolis. Este riesgo fue mayor en los pacientes con una reducción en el *clearance* de creatinina basal (calculado mediante la ecuación Cockcroft y Gault). Monitorear la función renal mediante la medición regular de creatinina sérica y/o el *clearance* estimado de creatinina. Reducir o suspender la dosis según sea apropiado [ver *Dosis y Administración*].

Síndrome de Lisis Tumoral

Casos de síndrome de lisis tumoral (*TLS*), incluyendo resultados fatales, han sido reportados en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y con una carga tumoral alta deben ser considerados como pacientes con altas posibilidades de presentar *TLS*. Asegúrese de que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el Ciclo 1 y en ciclos posteriores, según sea necesario [ver *Dosis y Administración*]. Considerar medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de *TLS*. Monitorear por evidencia de *TLS* durante el tratamiento y gestionar de inmediato, incluyendo la interrupción del tratamiento con Kyprolis hasta que el *TLS* se resuelva [ver *Dosis y Administración*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Toxicidad Pulmonar

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

Hipertensión Pulmonar

Se reportó hipertensión arterial pulmonar en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con Kyprolis y fue Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evalúe por medio de una ecografía cardíaca y/u otros análisis conforme se indica. Suspnda el tratamiento con Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta su resolución o hasta que se vuelva a la situación inicial, y considere el reinicio del tratamiento con Kyprolis con base en un análisis de beneficio/riesgo [ver *Dosis y Administración*].

Disnea

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

Hipertensión

Hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva, ha sido observada con Kyprolis. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico evaluando Kyprolis en combinación con KRd frente Rd, la incidencia de eventos de hipertensión fue del 16% en el brazo de KRd frente el 8% en el brazo de Rd. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico de Kd frente Vd, la incidencia de hipertensión fue del 26% en el brazo de Kd frente el 10% del brazo de Vd. Algunos de estos eventos han sido fatales. Vigilar la presión arterial regularmente en todos los pacientes. Si la hipertensión no puede controlarse adecuadamente, suspnda Kyprolis y evalúe. Considere el reinicio de Kyprolis con base en un análisis de beneficio/riesgo [ver *Dosis y Administración*].

Trombosis Venosa

Eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se han observado con Kyprolis. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico evaluado KRd frente Rd (con tromboprolifaxis usada en ambos brazos), la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los primeros 12 ciclos fue de 13% en el brazo de KRd, frente al 6% en el brazo de Rd. En un estudio abierto, aleatorizado, multicentrico de Kd frente Vd, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1 a 6 fue de 9% en el brazo de Kd frente a 2% en el brazo de Vd. Con la monoterapia de Kyprolis, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos fue del 2%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

La tromboprolifaxis se recomienda para pacientes que están siendo tratados con la combinación de Kyprolis con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de tromboprolifaxis debe estar basado en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que utilizan anticonceptivos orales o un método anticonceptivo hormonal asociado con un riesgo de trombosis deben considerar un método alternativo de anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o lenalidomida más dexametasona [*ver Uso en Poblaciones Específicas*].

Reacciones de Infusión

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

Hemorragia

Casos mortales o graves de hemorragia se han reportado en pacientes tratados con Kyprolis. Eventos hemorrágicos han incluido hemorragia gastrointestinal, pulmonar, e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo y la hemorragia intracraneal ha ocurrido sin traumas. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tienen bajo recuento de plaquetas o normales. La hemorragia también se ha reportado en pacientes que no estaban en terapia antiplaquetaria o anticoagulante. Evalúe rápidamente los signos y síntomas de la pérdida de sangre. Reduzca o detenga la dosis como sea apropiado [*ver Dosis y Administración y Reacciones adversas*].

Trombocitopenia

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

Toxicidad Hepática e Insuficiencia Hepática

Se reportaron casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede causar aumentos en el nivel de transaminasas séricas. Vigile regularmente las enzimas hepáticas. Reduzca o suspenda la dosis cuando sea apropiado [*ver Dosis y Administración y Reacciones Adversas*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Microangiopatía Trombótica

Casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (*TTP/HUS*) han sido reportados en pacientes que reciben Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido fatales. Vigile los signos y síntomas de *TTP/HUS*. Si se sospecha el diagnóstico, detenga el tratamiento con Kyprolis y evalúe. Si se excluye el diagnóstico de *TTP/HUS*, Kyprolis puede reiniciarse. La seguridad de reiniciar la terapia de Kyprolis en pacientes que previamente experimentan *TTP/HUS* no es conocida [ver *Dosis y Administración*].

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible

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

Aumento de las toxicidades Fatales y Serias en Combinación con el Melfalán y la Prednisona en Pacientes no-elegibles para Trasplante Recién Diagnosticados

En un estudio clínico de 955 pacientes no-elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado aleatorizados a Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro de cada ciclo de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% frente 4%) y reacciones adversas graves (50% frente 42%) en el grupo de KMP en comparación con los pacientes en el brazo de VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% frente 4%), hipertensión (25% frente 8%), insuficiencia renal aguda (14% frente 6%) y disnea (18% frente 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no-elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad Embriofetal

Kyprolis puede causar daños al feto cuando se le administra a una mujer embarazada, basado en su mecanismo de acción y los resultados obtenidos en animales. No se han realizado estudios adecuados y rigurosamente controlados en mujeres embarazadas sometidas al tratamiento con Kyprolis.

Se debe aconsejar a las mujeres potencialmente fértiles que eviten la posibilidad de embarazo durante el tratamiento con Kyprolis. Los varones con potencial reproductivo deben ser aconsejados para evitar tener un hijo durante el tratamiento de Kyprolis. Si este fármaco es usado durante el embarazo, o si el embarazo ocurre durante el tratamiento, se le deberá informar acerca del riesgo potencial que le puede ocasionar al feto [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Embarazo***Resumen de Riesgos*

Kyprolis puede causar daño fetal basado en los hallazgos de los estudios en animales [ver Datos] y el mecanismo de acción de la droga [ver Farmacología]. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que utilizan Kyprolis.

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

Datos

Datos Animales: Carfilzomib administrado por vía intravenosa a ratas y conejos preñados durante el período de organogénesis no fue teratogénico en dosis hasta 2 mg/kg/día en ratas y 0,8 mg/kg/día en conejos. Carfilzomib no fue teratogénico en ninguna de las dosis analizadas. En los conejos, se observó un incremento en la pérdida preimplantación de $\geq 0,4$ mg/kg/día y un incremento en la reabsorción temprana y pérdida postimplantación y una reducción en el peso fetal a una dosis maternalmente tóxica de 0,8 mg/kg/día. Las dosis de 0,4 y 0,8 mg/kg/día en conejos fueron de alrededor de un 20% y 40%, respectivamente, de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m² en base a su superficie corporal.

Lactancia*Resumen de Riesgo*

No hay información con respecto a la presencia de Kyprolis en la leche humana, los efectos en el bebé amamantado o los efectos en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de Kyprolis y cualquier posible efecto adverso en el lactante de Kyprolis o de la condición materna subyacente.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo*Contracepción*

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

De 598 pacientes en estudios clínicos de monoterapia con Kyprolis dosificados a 20/27 mg/m² por una infusión de hasta 10 minutos, 49% fueron de 65 años y mayores, mientras que (16%) fueron de 75 años y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 44% en los pacientes < 65 años de edad, el 55% en los pacientes de 65 a 74 años de edad, y el 56% en pacientes ≥ 75 años de edad [ver *Advertencias y Precauciones*]. En el estudio multicentrico, de un solo brazo de monoterapia con Kyprolis dosificado a 20/27 mg/m² (N = 266), no se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

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

De 463 pacientes tratados con Kyprolis dosificados a 20/56 mg/m² por infusión de 30 minutos en combinación con dexametasona, el 52% tenía 65 años y mayores y el 17% eran de 75 y mayores. La incidencia de eventos adversos graves fue del 44% en los pacientes < 65 años de edad, el 50% en personas de 65 a 74 años de edad [ver *Advertencias y Precauciones*], y el 57% en pacientes ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la eficacia entre los pacientes mayores y más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

Reduzca la dosis de Kyprolis en un 25% en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se puede recomendar la dosificación para pacientes con función hepática grave [ver *Dosis y Administración y Farmacología*].

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal basal leve, moderada o grave, o pacientes en hemodiálisis crónica. Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de Kyprolis en un ensayo de Fase 2 en pacientes con función renal normal, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave y en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. Adicionalmente, un estudio farmacocinético se condujo en pacientes con función renal normal y enfermedad renal de fase terminal (ERFT) [ver *Farmacología*].

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones del etiquetado [ver *Advertencias y Precauciones*]:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

EXPERIENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

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

Experiencia de Seguridad con Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona en Pacientes con Mieloma Múltiple

La seguridad de Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio aleatorio de etiqueta abierta en pacientes con mieloma múltiple recidivante. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos para el brazo KRd y 14 ciclos para el brazo Rd.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd se produjeron en 27/392 (7%) de los pacientes en comparación con 27/389 (7%) de los pacientes que fallecieron debido a eventos adversos dentro de los siguientes 30 días de la última dosis de cualquier terapia de Rd. La causa más común de las muertes ocurridas en los pacientes (%) en los dos brazos (KRd frente a Rd) incluyeron cardíaca 10 (3%) frente a 7 (2%), infección 9 (2%) frente a 10 (3%), renal 0 (0%) frente a 1 (< 1%), y otras reacciones adversas 9 (2%) frente a 10 (3%). Se reportaron reacciones adversas graves en el 60% de los pacientes en el brazo KRd y 54% de los pacientes en el brazo Rd. Las reacciones adversas graves más comunes reportadas en el brazo de KRd en comparación con el brazo de Rd fueron neumonía (14% frente a 11%), infección del tracto respiratorio (4% frente a 1,5%), pirexia (4% frente a 2%), y embolia pulmonar (3% frente a 2%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 26% en el grupo de KRd frente al 25% en el brazo de Rd. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción de Kyprolis ocurrieron en 12% de los pacientes y las reacciones más comunes fueron la neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%).

Reacciones Adversas Comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron en los primeros 12 ciclos de la terapia a una tasa del 10% o mayor en el brazo de KRd son presentados en la Tabla 1.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

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

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Brazo de KRd (N = 392) n (%)		Brazo de 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	115 (29)	7 (2)	105 (27)	12 (3)
Constipación	68 (17)	0	53 (14)	1 (0)
Náusea	60 (15)	1 (0)	39 (10)	3 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	109 (28)	21 (5)	104 (27)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema periférico	63 (16)	2 (1)	57 (15)	2 (1)
Astenia	53 (14)	11 (3)	46 (12)	7 (2)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del trato respiratorio superior	85 (22)	7 (2)	52 (13)	3 (1)
Nasofaringitis	63 (16)	0	43 (11)	0
Bronquitis	54 (14)	5 (1)	39 (10)	2 (1)
Neumonía ^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	88 (22)	3 (1)	73 (19)	3 (1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

	Brazo de KRd (N = 392) n (%)		Brazo de Rd (N = 389) n (%)	
Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Neuropatías periféricas ^b	43 (11)	7 (2)	37 (10)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	63 (16)	6 (2)	50 (13)	8 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos ^c	91 (23)	2 (1)	52 (13)	0
Disnea ^d	70 (18)	9 (2)	58 (15)	6 (2)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	45 (12)	5 (1)	53 (14)	5 (1)
Trastornos Vasculares				
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ^e	49 (13)	16 (4)	22 (6)	9 (2)
Hipertensión ^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

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

^a Neumonía incluye neumonía, bronconeumonía.

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

^c Tos incluye tos seca y tos productiva.

^d Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

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

^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva.

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

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 10%

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

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

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

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 2 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo de KRd para los pacientes que recibieron terapia de combinación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 2: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 ($\geq 10\%$ en el Brazo de KRd) en los Ciclos 1 a 12 (Régimen de 20/27 mg/m² en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona)

Anormalidades de Laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución de recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	140 (36)
Disminución de fosforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de células blancas de la sangre	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

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

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

La seguridad de Kyprolis en combinación con dexametasona se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado de pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 40 semanas en el brazo de Kyprolis/dexametasona (Kd) y 27 semanas en el brazo de bortezomib/dexametasona (Vd).

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días del último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/463 (5%) de los pacientes en el brazo de Kd y 21/456 (5%) de los pacientes en el brazo de Vd. Las causas de muerte que ocurrieron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd frente Vd) incluyeron cardiacos 7 (2%) frente 5 (1%), infecciones 5 (1%) frente 8 (2%), progresión de la enfermedad 6 (1%) frente 4 (1%), pulmonares 3 (1%) frente 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) frente 0 (0%) y otros eventos adversos 2 (< 1%) frente 2 (< 1%). Se reportaron reacciones adversas serias en 48% de los pacientes en el brazo de Kd y 36% de los pacientes en el brazo de Vd. En ambos grupos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa grave reportada más frecuentemente (6% frente 9%). La interrupción debido a cualquier reacción adversa ocurrió en 20% del brazo con Kd frente 21% en el brazo con Vd. La reacción más frecuente que conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardiaca en el brazo de Kd (n = 6, 1,3%) y neuropatía periférica en el brazo de Vd (n = 19, 4,2%).

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

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en los primeros 6 meses de terapia en el brazo de Kd se presentan en la Tabla 3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 3: Reacciones Adversas Más Frecuentemente Reportados (≥ 10% en el Brazo de Kd) Ocurriendo en los Meses 1 a 6 (Régimen de 20/56 mg/m² en Combinación con Dexametasona)

Reacciones Adversas por Sistema de Órgano	Kd (N = 463) n (%)		Vd (N = 456) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático				
Anemia	160 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	127 (27)	46 (10)	112 (25)	65 (14)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	111 (24)	14 (3)	150 (33)	26 (6)
Nausea	69 (15)	4 (1)	66 (15)	3 (1)
Estreñimiento	58 (13)	1 (0)	109 (24)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	32 (7)	3 (1)
Trastornos Generales y Condiciones en el Lugar de Administración				
Fatiga	112 (24)	13 (3)	124 (27)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Edema periférico	75 (16)	3 (1)	73 (16)	3 (1)
Astenia	71 (15)	9 (2)	66 (14)	13 (3)
Infecciones e Infestaciones				
Infección del trato respiratorio superior	66 (14)	4 (1)	54 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	26 (6)	2 (0)
Nasofaringitis	45 (10)	0 (0)	42 (9)	1 (0)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo				
Espasmos musculares	66 (14)	1 (0)	22 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	58 (13)	7 (2)	60 (13)	8 (2)
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	68 (15)	4 (1)	38 (8)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^b	54 (12)	7 (2)	167 (37)	23 (5)
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	103 (22)	5 (1)	113 (25)	10 (2)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Disnea ^c	123 (27)	23 (5)	66 (15)	8 (2)
Tos ^d	91 (20)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión ^e	80 (17)	29 (6)	33 (7)	12 (3)

Kd = Kyprolis y dexametasona; Vd = bortezumib y dexametasona

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

- ^b Neuropatías periféricas incluye neuropatías periféricas, neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica motora.
- ^c Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
- ^d Tos incluye tos seca y tos productiva.
- ^e Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica de \geq Grado 2 en el brazo Kd fue del 6% (IC del 95%: 4, 8) frente al 32% (IC del 95%: 28, 36) en el brazo Vd.

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 10%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- **Trastornos cardíacos:** fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia
- **Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración:** dolor torácico, escalofríos, reacciones en el lugar de la infusión (incluida inflamación, dolor y eritema), dolor
- **Trastornos hepatobiliares:** colestasis, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- **Trastornos del sistema inmunológico:** hipersensibilidad al medicamento
- **Infecciones e infestaciones:** bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, rinitis, neumonía, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral
- **Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- **Trastornos del sistema nervioso:** accidente cerebrovascular, mareo, hipostesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- **Trastornos psiquiátricos:** ansiedad
- **Trastornos renales y urinarios:** falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** síndrome de distress respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolismo pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancia
- **Trastornos de piel y del tejido subcutáneo:** eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- **Trastornos vasculares:** trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Anormalidades de Laboratorio

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

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

Anormalidades de Laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	248 (54)	180 (40)
Aumento de ácido úrico	243 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fosforo	73 (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.

Experiencia de Seguridad con Kyprolis en Pacientes con Mieloma Múltiple que Recibieron Monoterapia

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

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

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de Kyprolis ocurrieron en 30/598 (5%) de los pacientes que reciben monoterapia con Kyprolis. Estas reacciones adversas se relacionan con trastornos cardíacos en 10 (2%) de los pacientes, infecciones en 8 (1%) pacientes, trastornos renales en 4 (< 1%) pacientes, y otras reacciones adversas en 8 (1%) pacientes. En un ensayo aleatorizado comparando Kyprolis como agente único frente corticosteroides con ciclofosfamida oral opcional para pacientes con mieloma múltiple recidivante y resistente, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con Kyprolis en comparación con el grupo de control en el subgrupo de 48 pacientes ≥ 75 años de edad. La causa más común de suspensión debido a una reacción adversa fue la insuficiencia renal aguda (2%).

La seguridad de la monoterapia de Kyprolis dosificada a 20/56 mg/m² por una infusión de 30 minutos fue evaluada en estudio abierto, multicentrico en pacientes con mieloma recidivante y/o resistente. Los pacientes recibieron una mediana de 4 (rango 1 a 10) regímenes previos.

Las reacciones adversas comunes que ocurrieron a una tasa del 20% o superior con monoterapia de Kyprolis se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones Adversas Más Frecuentes ($\geq 20\%$) con Monoterapia de Kyprolis

Reacción Adversa	20/56 mg/m ² vía infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² vía infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 a 5 n (%)	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 a 5 n (%)
Fatiga	14 (58)	2 (8)	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	14 (58)	2 (8)	202 (34)	21 (4)
Pirexia	14 (58)	0	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	13 (54)	13 (54)	220 (37)	152 (25)
Nausea	13 (54)	0	211 (35)	7 (1)
Anemia	10 (42)	7 (29)	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	10 (42)	3 (13)	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	9 (38)	0	73 (12)	1 (< 1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Reacción Adversa	20/56 mg/m ² vía infusión de 30 minutos (N = 24)		20/27 mg/m ² vía infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 a 5 n (%)	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 a 5 n (%)
Cefalea	8 (33)	0	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	8 (33)	0	134 (22)	2 (< 1)
Vómitos	8 (33)	0	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	8 (33)	8 (33)	85 (14)	73 (12)
Insomnio	7 (29)	0	75 (13)	0
Mareo	7 (29)	0	64 (11)	5 (1)
Diarrea	6 (25)	1 (4)	160 (27)	8 (1)
Incremento de creatinina en la sangre	6 (25)	1 (4)	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	5 (21)	0	118 (20)	1 (< 1)
Dolores de espalda	5 (21)	1 (4)	115 (19)	19 (3)
Infección del trato respiratorio superior	5 (21)	1 (4)	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	5 (21)	0	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	5 (21)	0	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	5 (21)	0	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye los términos preferidos de disnea y disnea de esfuerzo.

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

^c Tos incluye tos seca y tos productiva.

Reacciones Adversas Ocurriendo a una Frecuencia de < 20%

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- **Trastornos cardíacos:** paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica
- **Trastornos oculares:** cataratas, visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, dolor abdominal superior, constipación, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, odontalgia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

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

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

Anormalidades de Laboratorio

La Tabla 6 describe las anomalías de laboratorio de Grado 3 a 4 reportadas a una tasa de > 10% para los pacientes que recibieron monoterapia con Kyprolis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

**Tabla 6: Anormalidades de Laboratorio Grado 3 a 4 (> 10%)
con Monoterapia de Kyprolis**

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Precauciones de la Administración

- **Hidratación** - Se requiere una hidratación adecuada previa a la dosis en el Ciclo 1, especialmente en pacientes con alto riesgo de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. La hidratación recomendada incluye tanto fluidos orales (30 mL por kg al menos 48 horas antes del Ciclo 1, Día 1) y líquidos por vía intravenosa (250 mL a 500 mL de fluido intravenoso apropiado antes de cada dosis en el Ciclo 1). Si es necesario, administrar adicionalmente 250 mL a 500 mL de líquidos intravenosos con posterioridad a la administración de Kyprolis. Continuar con la hidratación oral y/o por vía intravenosa, conforme se requiera, en los ciclos subsiguientes. Monitorear a los pacientes por evidencia de sobrecarga de volumen y ajustar la hidratación a las necesidades individuales de los pacientes, especialmente en pacientes con o en riesgo de insuficiencia cardíaca [*ver Advertencias y Precauciones*].
- **Monitoreo de Electrolitos** - Monitorear los niveles de potasio sérico regularmente durante el tratamiento con Kyprolis.
- **Pre-medicaciones** - Pre-medicar con la dosis recomendada de dexametasona de forma oral o intravenosa por lo menos 30 minutos pero no más de 4 horas previas a la administración de todas las dosis de Kyprolis durante el Ciclo 1 para reducir la incidencia y severidad de las reacciones de infusión [*ver Advertencias y Precauciones*]. Vuelva a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

administrar la pre-medicación con dexametasona si estos síntomas ocurren durante los ciclos subsiguientes.

- **Administración** - Infundir durante 10 ó 30 minutos dependiendo del régimen de dosis de Kyprolis. No administrar en forma de bolo. Enjuague la vía de administración intravenosa con solución salina normal o dextrosa al 5%, grado USP inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis. No mezcle Kyprolis con o administre como una infusión con otros medicamentos.
- **Cálculo de la Dosis** - Calcular la dosis de Kyprolis usando el área de superficie corporal real del paciente al inicio. En los pacientes con una superficie corporal mayor a 2,2 m², calcular la dosis con base a una superficie corporal de 2,2 m².
- **Trombopprofilaxis** - La trombopprofilaxis está recomendada para pacientes que están siendo tratados con la combinación de Kyprolis con dexametasona o con lenalidomida más dexametasona. El régimen de la trombopprofilaxis debe ser basado en una evaluación de los riesgos subyacentes del paciente [ver Advertencias y Precauciones].
- **Profilaxis de Infecciones** - Considerar la profilaxis antiviral para pacientes que están siendo tratados con Kyprolis para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster.
- **Pacientes con Hemodiálisis**- Administrar Kyprolis después del procedimiento de hemodiálisis.

Dosificación Recomendada

Kyprolis en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Para el régimen de combinación con lenalidomida y dexametasona, administrar Kyprolis por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 7. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es de 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. Si se tolera, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. En el Ciclo 13, omitir las dosis de Kyprolis en el Día 8 y 9. Suspenda Kyprolis después del Ciclo 18. En los Días 1 a 21 se toman 25 mg de lenalidomida por vía oral, y 40 mg de dexametasona por vía oral o por vía intravenosa en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 7: Kyprolis (Infusión de 10 Minutos) en Combinación con Lenalidomida y Dexametasona

	Ciclo 1										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
Lenalidomida	25 mg diarios en los Días 1 a 21									-	-
	Ciclo 2 a 12										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Day 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/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 siguientes ^a										
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3 a 7	Día 8	Día 9	Días 10 a 14	Día 15	Día 16	Días 17 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Kyprolis (mg/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 hasta el Ciclo 18, la lenalidomida y dexametasona continúan de ahí en adelante.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Continuar el tratamiento hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de la lenalidomida y dexametasona para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios con esos agentes, tales como el uso de anticoagulantes y profilaxis de antiácidos.

Kyprolis en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administre Kyprolis por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las siguientes tablas.

Una vez por semana un régimen de 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos

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

Tabla: Kyprolis una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	<u>Ciclo 1</u>											
	<u>Semana 1</u>			<u>Semana 2</u>			<u>Semana 3</u>			<u>Semana 4</u>		
	<u>Día 1</u>	<u>Día 2</u>	<u>Días 3 a 7</u>	<u>Día 8</u>	<u>Día 9</u>	<u>Días 10 a 14</u>	<u>Día 15</u>	<u>Día 16</u>	<u>Días 17 a 21</u>	<u>Día 22</u>	<u>Día 23</u>	<u>Días 24 a 28</u>
<u>Kyprolis (mg/m²)</u>	<u>20</u>	:	:	<u>70</u>	:	:	<u>70</u>	:	:	:	:	:
<u>Dexametasona (mg)</u>	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:
	<u>Ciclos 2 al 9</u>											
	<u>Semana 1</u>			<u>Semana 2</u>			<u>Semana 3</u>			<u>Semana 4</u>		
	<u>Día 1</u>	<u>Día 2</u>	<u>Días 3 a 7</u>	<u>Día 8</u>	<u>Día 9</u>	<u>Días 10 a 14</u>	<u>Día 15</u>	<u>Día 16</u>	<u>Días 17 a 21</u>	<u>Día 22</u>	<u>Día 23</u>	<u>Días 24 a 28</u>
<u>Kyprolis (mg/m²)</u>	<u>70</u>	:	:	<u>70</u>	:	:	<u>70</u>	:	:	:	:	:
<u>Dexametasona (mg)</u>	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:	<u>40</u>	:	:
	<u>Ciclo 10 en adelante</u>											

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

	<u>Semana 1</u>			<u>Semana 2</u>			<u>Semana 3</u>			<u>Semana 4</u>		
	<u>Día 1</u>	<u>Día 2</u>	<u>Días 3 a 7</u>	<u>Día 8</u>	<u>Día 9</u>	<u>Días 10 a 14</u>	<u>Día 15</u>	<u>Día 16</u>	<u>Días 17 a 21</u>	<u>Día 22</u>	<u>Día 23</u>	<u>Días 24 a 28</u>
<u>Kyprolis</u> <u>(mg/m²)</u>	<u>70</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>70</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>70</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>
<u>Dexametasona</u> <u>(mg)</u>	<u>40</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>40</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>40</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>	<u>:</u>

El tratamiento puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presenten toxicidades inaceptables [ver Dosis y Administración]. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para los otros medicamentos concomitantes.

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

Para el régimen de combinación con dexametasona, administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas por un periodo de reposo de 12 días como se muestra en la Tabla 8. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar Kyprolis vía una infusión de 30 minutos a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a una dosis de 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 20 mg de dexametasona vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de los ciclos de 28 días. Administrar dexametasona 30 minutos a 4 horas antes de tomar Kyprolis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 8: Kyprolis (Infusión de 30 Minutos) en Combinación con Dexametasona

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

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

Monoterapia con Kyprolis

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

Régimen de 20/27 mg/m² vía Infusión de 10 minutos

Para monoterapia usando el régimen de 20/27 mg/m², administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 10 minutos. En los Ciclos 1 a 12, administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 9. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de Kyprolis (ver *Tabla 9*). Pre-medicar con 4 mg de dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

tolerado, aumentar la dosis a 27 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

Tabla 9: Monoterapia con Kyprolis (Infusión de 10 Minutos)

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

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

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

Para monoterapia usando el régimen de 20/56 mg/m², administrar Kyprolis intravenosamente como una infusión de 30 minutos. En los Ciclos 1 a 12, administrar Kyprolis en dos días consecutivos, cada semana por tres semanas, seguido de un período de reposo de 12 días, como se muestra en la Tabla 10. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Del Ciclo 13, omitir la dosis del Día 8 y 9 de Kyprolis (*ver Tabla 10*). Pre-medicar con 8 mg dexametasona vía oral o intravenosa de 30 minutos a 4 horas antes de cada dosis de Kyprolis en el Ciclo 1, después como sea necesario para ayudar a prevenir reacciones a la infusión. La dosis inicial recomendada de Kyprolis es 20 mg/m² en el Ciclo 1 en los Días 1 y 2. De ser tolerado, aumentar la dosis a 56 mg/m² en el Día 8 del Ciclo 1. El tratamiento puede continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o la toxicidad sea inaceptable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 10: Kyprolis en Monoterapia (Infusión de 30 Minutos)

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

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

Modificaciones de la Dosis a Causa de las Toxicidades

Modificar la dosis con base en la toxicidad. En la Tabla 11 se muestran las acciones y modificaciones de las dosis recomendadas. Reducciones de nivel de dosis se presentan en la Tabla 12. Consulte la información para prescribir de la lenalidomida y dexametasona respectivamente para las recomendaciones en la dosis.

Tabla 11: Modificaciones de la Dosis a Causa de la Toxicidad^a durante el Tratamiento con Kyprolis

Toxicidad Hematológica	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> RAN menor a $0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera a mayor que o igual a $0,5 \times 10^9/L$, continuar al mismo nivel de dosis Para caídas posteriores a menor a $0,5 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar Kyprolis^a
<ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril RAN menor a $0,5 \times 10^9/L$ y una temperatura oral más de $38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de más de $38,0^\circ C$ por 2 horas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si el RAN regresa al valor basal y ser resuelve la fiebre reiniciar al mismo nivel de dosis

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas menor a $10 \times 10^9/L$ o evidencia de sangrado con trombocitopenia <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> • Si se recupera a mayor o igual a $10 \times 10^9/L$ y/o el sangrado es controlado, continuar al mismo nivel de dosis • Para caídas posteriores menor a $10 \times 10^9/L$, seguir las mismas recomendaciones previas y considerar 1 (una) reducción del nivel de dosis al reiniciar Kyprolis^a
Toxicidad Renal	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica mayor o igual a $2 \times$ la línea basal, o • <i>Clearance</i> de creatinina menor a 15 mL/min, o <i>clearance</i> de creatinina disminuye a menor o igual al 50% de la línea basal, o necesidad de hemodiálisis <i>[ver Advertencias y Precauciones]</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la dosis y continuar el monitoreo de 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% de la línea basal; comenzar a 1 (una) reducción del nivel de dosis^a • Si no es atribuible a Kyprolis, la dosificación puede reanudarse a discreción del médico • Para los pacientes en hemodiálisis recibiendo Kyprolis, la dosis será administrada después del procedimiento de hemodiálisis
Otras Toxicidades No-hematológicas	Medidas Recomendadas
<ul style="list-style-type: none"> • Todas las demás toxicidades no-hematológicas graves y potencialmente mortales^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender hasta que se resuelva o regrese a la línea basal • Considere la posibilidad de reiniciar el siguiente tratamiento programado a 1 (una) reducción del nivel de dosis^a

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

^a Ver *Tabla 12* para reducciones de niveles de dosis.

^b Grados 3 y 4 CTCAE.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

Tabla 12: Reducciones del Nivel de Dosis para Kyprolis

Régimen	Dosis	Reducción de la Primera Dosis	Reducción de la Segunda Dosis	Reducción de la Tercera Dosis
Kyprolis, Lenalidomida y Dexametasona, o Monoterapia (20/27 mg/m ²)	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	-
Kyprolis y Dexametasona, o Monoterapia (20/56 mg/m ²)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
<u>Kyprolis y Dexametasona (una vez a la semana)</u>	<u>70 mg/m²</u>	<u>56 mg/m²</u>	<u>45 mg/m²</u>	<u>36 mg/m²</u>

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

^a Si los síntomas persisten, interrumpa el tratamiento con Kyprolis.

Modificaciones de la Dosis para Uso en la Insuficiencia Hepática

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

Dosificación en Pacientes con Enfermedad Renal en Etapa Terminal

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

Reconstitución y Preparación para Administración Intravenosa

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

Lea todas las instrucciones de preparación antes de la reconstitución. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Reconstitución/Pasos para la Preparación:

1. Retirar el vial del refrigerador inmediatamente antes de su utilización.
2. Calcular la dosis (mg/m²) y número de viales de Kyprolis requeridos usando el área de superficie corporal del paciente (BSA) al inicio. Los pacientes con una BSA mayor a 2,2 m² deben recibir una dosis en base a una BSA de 2,2 m². Los ajustes de dosis no necesitan ser realizados para los cambios de peso de menos de o igual al 20%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg**

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



4. Con cuidado, girar y/o invertir el vial lentamente durante 1 minuto aproximadamente, o hasta que se disuelva por completo. NO AGITAR para evitar la formación de espuma. Ante la formación de espuma, dejar que la solución se asiente en el vial, hasta que la espuma desaparezca (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.
5. Visualmente inspeccione para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. El producto reconstituido debe tener el aspecto de una solución transparente e incolora y no debe ser administrado si se observa algún tipo de cambio de color o material particulado.
6. Desechar la porción no utilizada que queda en el vial. No juntar porciones no utilizadas de otros viales. NO administrar más de una dosis por vial.
7. Opcionalmente, Kyprolis se puede administrar en una bolsa intravenosa.
8. Al administrar por medio de una bolsa intravenosa, utilice una aguja de calibre 21 G o de un calibre mayor (diámetro externo de aguja de 0,8 mm o menor) para extraer la dosis calculada del vial y diluir en la bolsa intravenosa de 50 mL o 100 mL conteniendo Dextrosa para Inyectable USP al 5% (basado en la dosis total calculada y el tiempo de infusión).

La estabilidad de Kyprolis reconstituido a diferentes temperaturas y condiciones de envase se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13: 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KYPROLIS POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Se ha reportado la aparición aguda de escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia, y linfopenia después de una dosis de 200 mg de Kyprolis administrada por error.

Se desconoce el antídoto específico para la sobredosificación con Kyprolis. En caso de sobredosis, el paciente debe ser monitoreado, específicamente por los efectos secundarios y/o reacciones adversas enumeradas en *Reacciones Adversas*.

INCOMPATIBILIDADES

Carfilzomib reconstituido para inyección no debe ser diluido en una bolsa de cloruro de sodio al 0.9% para una administración IV.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

Para el producto reconstituido en condiciones asépticas validadas, con agua para inyectables, debe conservarse 24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Kyprolis (carfilzomib) se suministra como:

X vial de dosis única empaquetado individualmente que contiene 60 mg de carfilzomib como una torta o polvo liofilizado blanco a blanquecino.

APROBADO EN CHILE BAJO EL SIGUIENTE NÚMERO DE REGISTRO

XXXXXXXXXXXXXX