

Kyprolis[®]

(carfilzomibe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda

Pó liofilizado para solução injetável
60 mg

KYPROLIS®
carfilzomibe

APRESENTAÇÃO

60 mg de pó liofilizado para solução injetável em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

	60 mg
carfilzomibe.....	60 mg
Excipientes: sulfobutileter de beta-ciclodextrina, ácido cítrico anidro, hidróxido de sódio.....	q.s.

* Após reconstituição, cada mL contém 2 mg de carfilzomibe.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KYPROLIS em combinação com daratumumabe e dexametasona, lenalidomida e dexametasona, ou com dexametasona isolada é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de uma a três terapias prévias.

KYPROLIS, como um agente isolado, está indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que tenham recebido pelo menos duas terapias prévias que incluíram bortezomibe e um agente imunomodulador.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resumo das informações de eficácia clínica

Em combinação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (recidivado)

Estudo PX-171-009

A segurança e a eficácia de KYPROLIS foram avaliadas em um estudo randomizado, em regime aberto e multicêntrico que incluiu 792 pacientes com mieloma múltiplo recidivado que haviam recebido de 1 a 3 terapias prévias (mediana de 2), o estudo avaliou a combinação de KYPROLIS com lenalidomida e dexametasona *versus* lenalidomida e dexametasona isoladamente, randomizados 1:1. Os pacientes que tinham as seguintes características foram excluídos do estudo: clearance de creatinina < 50 mL/min, insuficiência cardíaca congestiva Classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* ou infarto do miocárdio nos 4 meses anteriores ao estudo. O tratamento com KYPROLIS foi administrado por um máximo de 18 ciclos, a menos que fosse descontinuado anteriormente por progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração de lenalidomida e dexametasona poderia continuar até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O estudo incluiu uma população representativa de mieloma múltiplo recidivado; as características basais, inclusive aquelas relacionadas à doença, foram bem balanceadas entre os dois braços de tratamento.

Os pacientes no braço KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona (KRd) apresentaram melhor sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação aos pacientes no braço lenalidomida e dexametasona (Rd) (*Hazard Ratio* [HR] = 0,69; com valor de p unicaudal < 0,0001). Este achado representa uma melhora de 45% na SLP ou uma redução de 31% no risco de evento, conforme determinado pelo uso do critério de resposta objetiva padrão do *International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT)* por um Comitê de Revisão Independente (*Independent Review Committee, IRC*).

A SLP mediana foi de 26,3 meses (IC 95%: 23,3 a 30,5 meses) no braço KRd *versus* 17,6 meses (IC 95%: 15,0 a 20,6 meses) no braço Rd, uma diferença na mediana de 8,7 meses (vide Figura 1). O benefício do KRd na SLP foi consistentemente observado em todos os subgrupos (vide Figura 2).

Uma análise prévia de sobrevida global (SG) foi realizada após 246 mortes no braço KRd e 267 mortes no braço Rd. A mediana de acompanhamento foi de aproximadamente 67 meses. Uma vantagem estatisticamente significativa na SG foi observada em pacientes no braço KRd em comparação com pacientes no braço Rd. Os pacientes no braço KRd tiveram uma redução de 21% no risco de morte em comparação com aqueles no braço Rd (HR = 0,79; IC 95%: 0,67, 0,95; valor p = 0,0045). A mediana da SG melhorou em 7,9 meses em pacientes do braço KRd em comparação com os do braço Rd (vide Tabela 1 e Figura 3).

A taxa de resposta global (TRG) foi mais alta no braço KRd *versus* o braço Rd (87,1% *versus* 66,7%; valor de p unicaudal < 0,0001). A taxa e a profundidade da resposta foram maiores no braço KRd *versus* o braço Rd, resposta completa (RC) ou maior foi de 31,8% no braço KRd (incluindo 14,1% de resposta completa rigorosa [RCr]) *versus* 9,3% de RC ou maior no braço Rd (incluindo 4,3% de RCr). Os pacientes tratados com KRd relataram status de saúde global melhorado, com escores mais elevados de Status de Saúde Global/Qualidade de Vida (QV) comparados com os

pacientes tratados com Rd ao longo de 18 ciclos de tratamento (valor de p unicaudal = 0,0001) medidos pelo EORTC QLQ-C30, um instrumento validado em mieloma múltiplo (vide Figura 4).

Tabela 1: Resumo da análise de eficácia

	Terapia combinada KRd	
	Estudo PX-171-009	
	Braço KRd ^a (N = 396)	Braço Rd ^a (N = 396)
SLP meses, mediana (IC 95%)	26,3 (23,3; 30,5)	17,6 (15,0; 20,6)
HR (IC 95%); valor de p unicaudal ^b	0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001	
SG meses, mediana (IC 95%)	48,3 (42,4; 52,8)	40,4 (33,6; 44,4)
HR (IC 95%); valor de p unicaudal	0,79 (0,67; 0,95); 0,0045	
TRG n (%)	345 (87,1)	264 (66,7)
RCr	56 (14,1)	17 (4,3)
RC	70 (17,7)	20 (5,1)
RPMB	151 (38,1)	123 (31,1)
RP	68 (17,2)	104 (26,3)
IC 95% ou TRG	83,4; 90,3	61,8; 71,3
valor de p unicaudal	< 0,0001	
DR meses, mediana (IC 95%)	28,6 (24,9; 31,3)	21,2 (16,7; 25,8)
TR meses, mediana (min, máx) ^c	1 (1; 14)	1 (1; 16)
TBC n (%)	360 (90,9)	302 (76,3)
IC 95% de TBC	87,6; 93,6	71,8; 80,4
DBC meses, mediana (IC 95%)	28,3 (24,3; 30,5)	20,3 (16,6; 24,0)
TCD n (%)	367 (92,7)	345 (87,1)
IC 95% de TCD	89,7; 95,0	83,4; 90,3

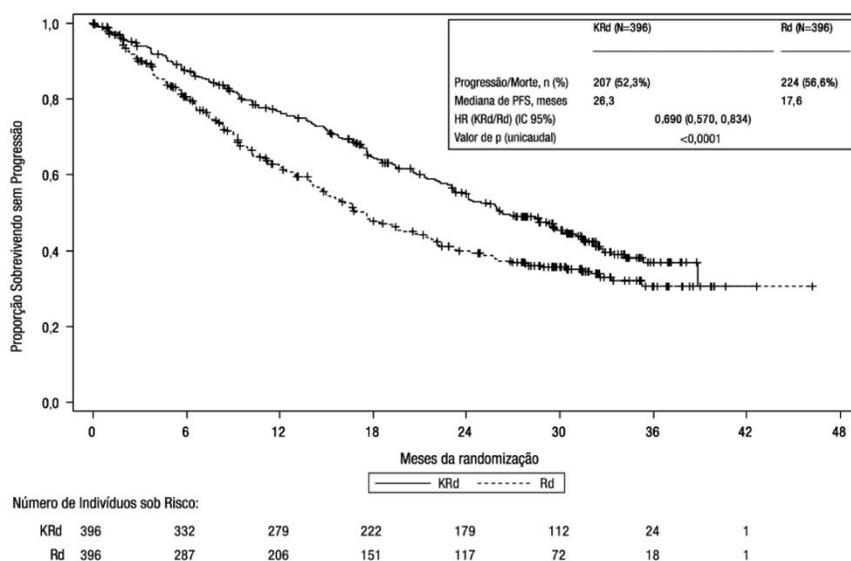
TBC = taxa de benefício clínico; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DBC = duração do benefício clínico; TCD = taxa de controle da doença; DR = duração da resposta; *EBMT* = *European Blood and Marrow Transplantation*; HR = *hazard ratio*; *IMWG* = *International Myeloma Working Group*; KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; SG = sobrevida global; TRG = taxa de resposta global; SLP = sobrevida livre de progressão; RP = resposta parcial; Rd = lenalidomida e dexametasona; RCr = resposta completa rigorosa; TR = tempo para resposta; RPMB = resposta parcial muito boa

^a Determinado por um Comitê de Revisão Independente usando um critério de resposta objetiva padrão do *IMWG/EBMT*.

^b Estatisticamente significativa.

^c Esta é uma amostra mediana, não uma mediana de Kaplan-Meier.

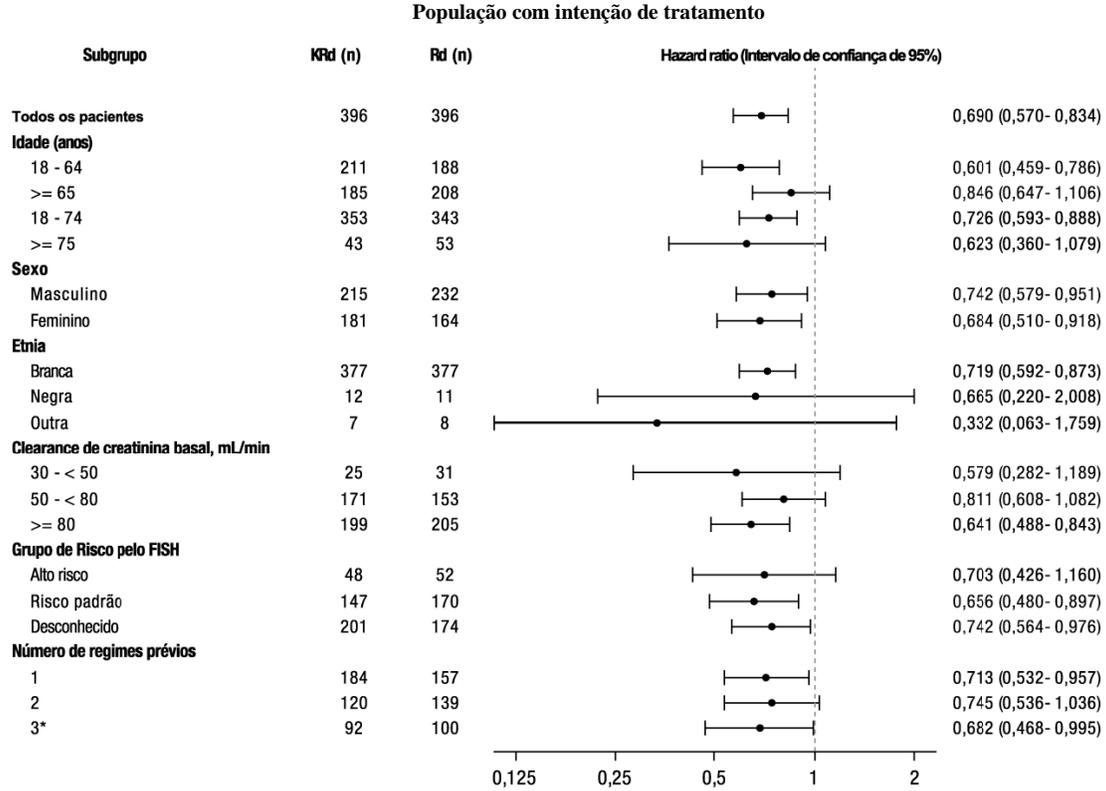
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão^a



IC = intervalo de confiança; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; SLP = sobrevida livre de progressão; Rd = lenalidomida e dexametasona

Nota: A resposta e os resultados PD foram determinados usando o critério de resposta objetiva padrão do IMWG/EBMT.

Figura 2: Análises de subgrupo da sobrevida livre de progressão determinada por um Comitê de Revisão Independente (subgrupos selecionados)

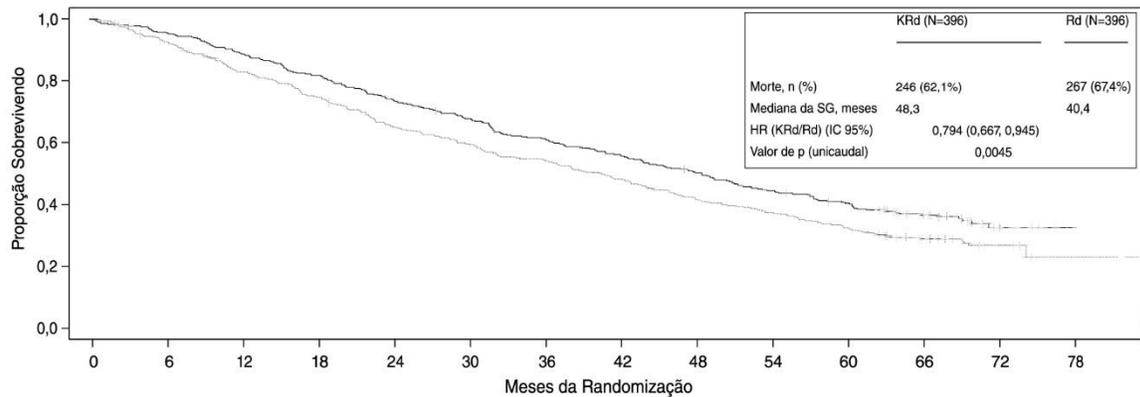


GR0140 v2

KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; FISH = hibridização fluorescente *in situ*; Rd = lenalidomida e dexametasona

* Incluindo 2 pacientes com 4 regimes anteriores.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global^a



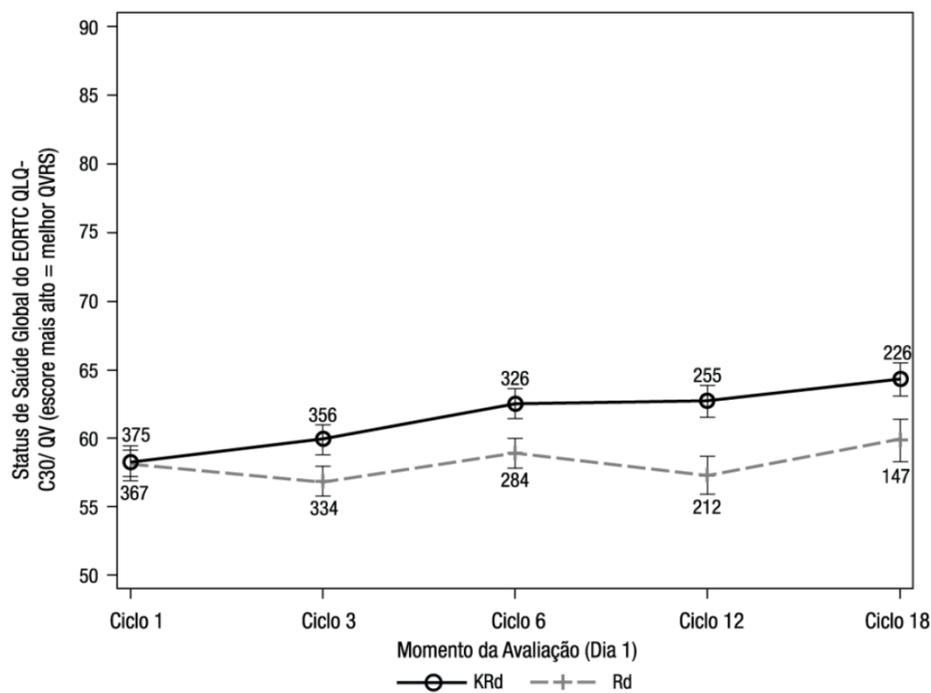
Número de indivíduos sob Risco:

KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	22	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; SG = sobrevida global; Rd = lenalidomida e dexametasona

^a Estudo PX-171-009

Figura 4: Estudo PX-171-009 QV global



GR0143 v2

EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module*; QVRS = qualidade de vida relacionada à saúde; KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; MMR = modelo misto para medidas repetidas; QV = qualidade de vida; Rd = lenalidomida e dexametasona

Nota: um valor de p unicaudal de 0,0001 para o efeito de tratamento global foi obtido, com base em um teste tipo 3 para efeitos fixados (MMMR).

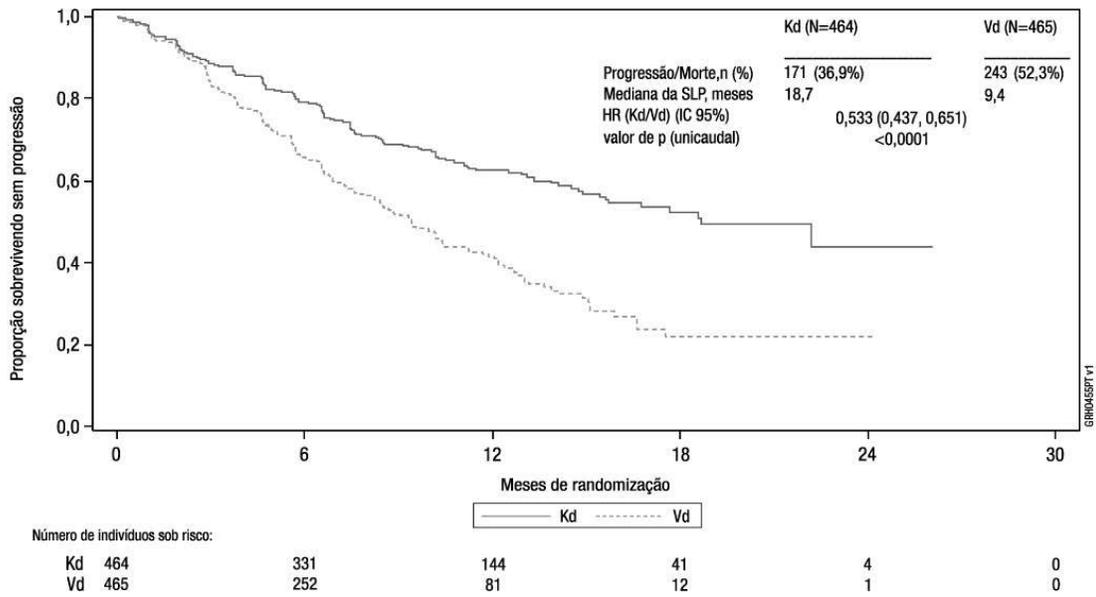
KYPROLIS em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (recidivado)

Estudo 2011-003

A segurança e a eficácia de KYPROLIS 56 mg/m² duas vezes por semana foram avaliadas em um estudo de Fase 3, randomizado, aberto e multicêntrico de KYPROLIS mais dexametasona (Kd) versus bortezomibe mais dexametasona (Vd) em pacientes com múltiplo mieloma refratário ou recidivado que receberam de 1 a 3 linhas prévias de tratamento. Um total de 929 pacientes foi incluído e randomizado (464 no braço Kd; 465 no braço Vd). Pacientes foram excluídos se apresentaram menos que RP em todos os regimes anteriores: *clearance* de creatinina < 15 mL/min; transaminase hepática ≥ 3 x limite superior normal (*ULN*); ou fração de ejeção ventricular esquerda < 40% ou outras condições cardíacas significativas. Este estudo avaliou KYPROLIS em uma dose inicial de 20 mg/m², que foi aumentada para 56 mg/m² no Ciclo 1, Dia 8, administrada duas vezes por semana como uma infusão de 30 minutos até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário do estudo foi a SLP determinada por um Comitê de Revisão Independente (*IRC*) usando os critérios de resposta do *International Myeloma Working Group (IMWG)*. O estudo mostrou melhora significativa na SLP para os pacientes do braço Kd em relação aos do braço Vd (HR: 0,53, IC 95%: 0,44; 0,65 [valor de p < 0,0001]), com uma diferença na mediana da SLP de 9,3 meses (18,7 meses no braço Kd [IC 95%: 15,6; NE] versus 9,4 meses no braço Vd [IC 95%: 8,4; 10,4]) (vide Figura 5).

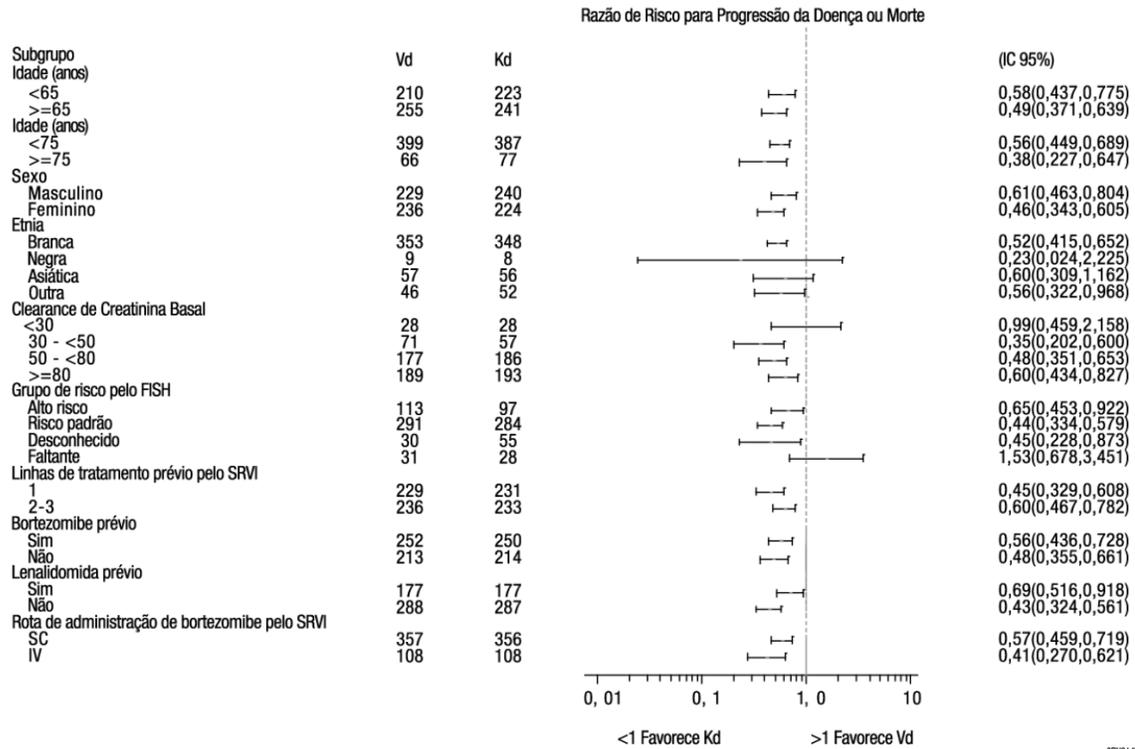
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida livre de progressão determinada por um Comitê de Revisão Independente (população com intenção de tratamento)^a



HR = hazard ratio; Kd = HR = hazard ratio; Kd = KYPROLIS mais dexametasona; SLP = sobrevida livre de progressão; Vd = bortezomibe e dexametasona

^a Estudo 2011-003

Figura 6: Análises de subgrupo da sobrevida livre de progressão determinada por um Comitê de Revisão Independente (subgrupos selecionados) população com intenção de tratamento

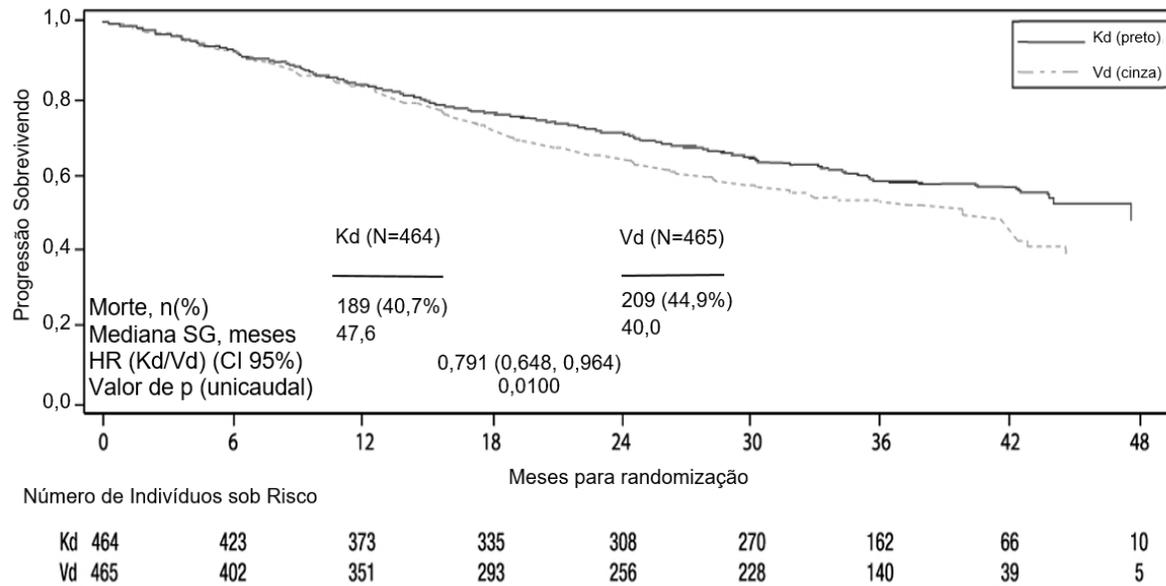


Os desfechos secundários chaves foram a SG, TRG e incidência de eventos de neuropatia periférica (Grau ≥ 2).

A análise de SG pré-planejada foi realizada após 189 mortes no braço Kd e 209 mortes no braço Vd. A mediana do acompanhamento foi de aproximadamente 37 meses. Uma vantagem estatisticamente significativa na SG foi observada em pacientes no braço Kd em comparação aos pacientes no braço Vd (HR = 0,791; IC 95%: 0,648, 0,964; valor de p = 0,010) (vide Tabela 2 e Figura 7).

A TRG foi de 76,9% (IC 95%: 72,8; 80,7) para os pacientes no braço Kd e 62,6% (IC 95%: 58,0; 67,0) para os pacientes no braço Vd (odds ratio = 2,032; IC 95%: 1,519; 2,718); (valor de p < 0,0001) (vide Tabela 2).

Figura 7: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global^a



GRH0131 v4

IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; Kd = KYPROLIS mais dexametasona; SG = sobrevida global; Vd = bortezomibe mais dexametasona
^aEstudo 2011-003

No momento da análise de SG pré-planejada, a incidência de eventos de neuropatia periférica Grau ≥ 2 no braço Kd (taxa de evento de 6,9% [IC 95%: 4,6; 9,2]) foi aproximadamente 5 vezes menor que no braço Vd (taxa de evento de 34,9% [IC 95%: 30,5; 39,2]) (*odds ratio* = 0,139; IC 95%: 0,092; 0,208; valor de p < 0,0001).

**Tabela 2: Resumo dos resultados-chave
(População com intenção de tratamento)**

	Braço Kd (N = 464)	Braço Vd (N = 465)
Sobrevida livre de progressão (meses)^a		
Mediana (IC 95%)	18,7 (15,6; —)	9,4 (8,4; 10,4)
Valor de p (unicaudal)	< 0,0001	
<i>Hazard Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	0,533 (0,44; 0,65)	
Sobrevida global (meses)		
Mediana (IC 95%)	47,6 (42,5; —)	40,0 (32,6; 42,3)
Valor de p (unicaudal)	0,010	
<i>Hazard Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	0,791 (0,648; 0,964)	
TRG^a		
N com Resposta ^b	357	291
TRG (IC 95%)	76,9 (72,8; 80,7)	62,6 (58,0; 67,0)
Valor de p (unicaudal)	< 0,0001	
<i>Odds Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	2,032 (1,519; 2,718)	
≥ RC^c		
N com ≥ RC	58	29
RC ou Melhor (IC 95%)	12,5 (9,6; 15,9)	6,2 (4,2; 8,8)
Valor de p (unicaudal)	0,0005	
<i>Odds Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	2,140 (1,344; 3,408)	
≥ RPMB^c		
N com ≥ RPMB	252	133
RPMB ou Melhor (IC 95%)	54,3 (49,7; 58,9)	28,6 (24,5; 32,9)
Valor de p (unicaudal)	< 0,0001	
<i>Odds Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	3,063 (2,322; 4,040)	
DR (meses)^a		
Mediana (IC 95%)	21,3 (21,3; —)	10,4 (9,3; 13,9)
Eventos de neuropatia periférica Grau 2+^d		
	463 ^e	456 ^e
N (%) com NP	32 (6,9)	159 (34,9)
IC 95%	4,6; 9,2	30,5; 39,2
Valor de p (unicaudal)	< 0,0001	
<i>Odds Ratio</i> (Kd/Vd) (IC 95%)	0,139 (0,092; 0,208)	

IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DR = duração da resposta; Kd = KYPROLIS mais dexametasona; TRG = taxa de resposta global; NP = neuropatia periférica; Vd = bortezomibe e dexametasona; RPMB = resposta parcial muito boa

^a Esses desfechos foram determinados por um Comitê de Revisão Independente.

^b Resposta global é definida como alcançar uma resposta maior ou igual a RP. A análise da duração da resposta inclui pacientes alcançando apenas resposta global.

^c Os valores de p apresentados são fornecidos apenas para fins descritivos, pois eles não são desfechos secundários pré-especificados com testes estatísticos.

^d A análise de Grau 2 ou mais de eventos de NP é baseada na População de Segurança, para a qual o tamanho da amostra está listado para cada braço.

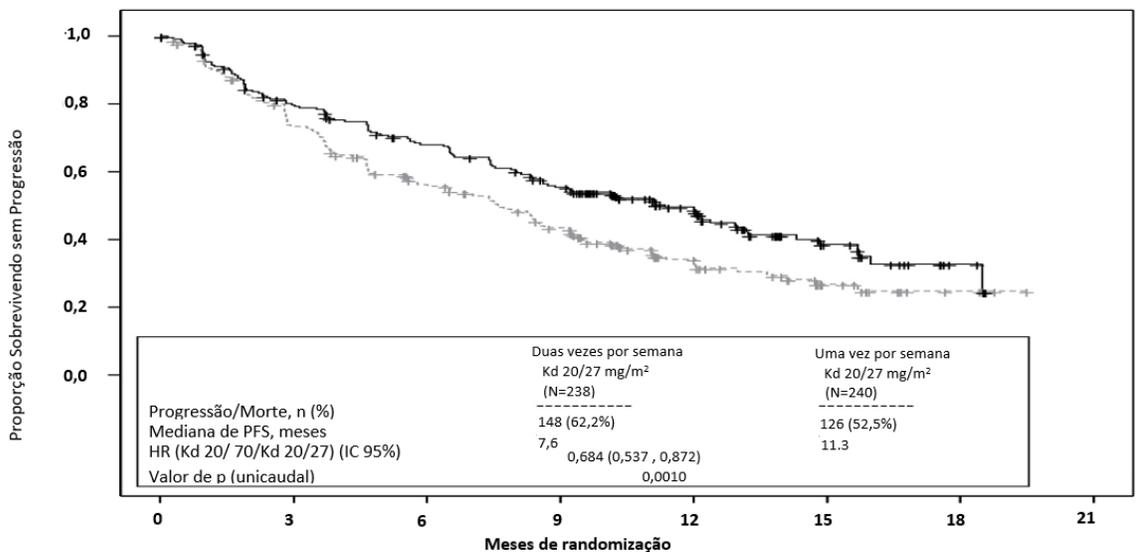
^e A população de segurança foi usada para determinar os eventos de NP.

Estudo 20140355

A segurança e a eficácia de KYPROLIS 70 mg/m² uma vez por semana foram avaliadas em um estudo Fase 3 randomizado, aberto, multicêntrico de Kd 70 mg/m² uma vez por semana versus Kd 27 mg/m² duas vezes por semana em pacientes com mieloma múltiplo refratário e recidivado que receberam de 2 a 3 linhas prévias de tratamento. Um total de 478 pacientes foi incluído e randomizado (240 no braço Kd 70mg/m²; 238 no braço Kd 27 mg/m²). Este estudo avaliou KYPROLIS em uma dose inicial de 20 mg/m² que foi aumentada para 70 mg/m² no Ciclo 1, Dia 8, administrado uma vez por semana com uma infusão de 30 minutos até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O desfecho primário do estudo foi a SLP. O estudo mostrou uma maior duração da SLP para os pacientes tratados com Kd 70 mg/m² uma vez por semana em relação aos tratados com Kd 27 mg/m² duas vezes por semana (HR: 0,68, IC 95%: 0,54,0,87 [valor de p < 0,00010]), com uma diferença na mediana da SLP de 3,7 meses (11,3 meses no braço Kd 70 mg/m² uma vez por semana versus 7,6 meses no braço Kd 20/27 mg/m² duas vezes por semana) (vide Figura 8).

Figura 8: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão (População com intenção de tratamento)^{a,b}



Número de indivíduos sob risco:		Kd 20/27					Kd 20/27										
		0	3	6	9	12	15	18	21	0	3	6	9	12	15	18	21
Kd 20/27	238	166	119	86	41	15	4	0		240	180	148	116	69	24	5	0
Kd 20/27	240	180	148	116	69	24	5	0		240	180	148	116	69	24	5	0

IC = intervalo de confiança; HR = hazard ratio; Kd = KYPROLIS mais dexametasona; SLP = sobrevida livre de progressão

^a Estudo 20140355

^b Determinado pelo Comitê de Revisão Independente

Os desfechos-chaves secundários foram TRG e SG. A TRG foi de 63,8% (IC 95%: 57,3, 69,8) para pacientes no braço Kd 70 mg/m² uma vez por semana e 41,2% (IC 95%: 34,9, 47,7) para pacientes no braço Kd 27 mg/m² duas vezes por semana (odds ratio = 2,53; IC 95% 1,75, 3,66; valor p < 0,0001) (vide Tabela 3).

No momento da análise primária da SLP, o HR para SLP foi de 0,80 (IC 95%: 0,56, 1,14; p unicaudal = 0,1070).

**Tabela 3: Resumo dos resultados-chave
(População com intenção de tratamento)**

	Estudo Fase 1/2 Kd 70 mg/m ² Uma vez por semana (N = 104)	Estudo Fase 3	
		Braço Kd 70 mg/m ² Uma vez por semana ^a (N = 240)	Braço Kd 27 mg/m ² Duas vezes por semana ^a (N = 238)
Sobrevida livre de progressão (meses)			
Mediana (IC 95%)	16,2 (10,2, 21,0)	11,3 (8,6, 13,2)	7,6 (5,7, 8,7)
valor de p (unicaudal)	-	0,0010	
Hazard Ratio (Kd 70 mg/m ² uma vez por semana/Kd 27 mg/m ² duas vezes por semana) (IC 95%)	-	0,68 (0,54, 0,87)	
TRG			
N com Resposta Completa ^b	80	153	98
TRG (IC 95%)	76,9 (67,6, 84,6)	63,8 (57,3, 69,8)	41,2 (34,9, 47,7)
valor de p (unicaudal)	-	< 0.0001	
Odds Ratio (Kd 70 mg/m ² Uma vez por semana/Kd 27 mg/m ² Duas vezes por semana) (IC 95%)	-	2,53 (1,75, 3,66)	

IC = intervalo de confiança; Kd = Kyprolis/dexametasona; TRG = taxa de resposta global

^a Determinado pelo Comitê de Revisão Independente

^b Resposta global é definida como o atingimento da melhor resposta global de RP, RPMB, RC ou RCr ou acima.

Estudo 20130403

A segurança e eficácia de Kyprolis 70 mg/m² uma vez por semana foram avaliadas num estudo clínico de fase 1/2, multicêntrico e aberto. A dose máxima tolerada (DMT) de Kd 70 mg/m² uma vez por semana foi determinada na Fase 1, e a Fase 2 incluiu pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam 1 a 3 linhas prévias de tratamento. Houve um total de 104 pacientes no grupo Kd 70 mg/m² uma vez por semana em ambas as fases combinadas. Os pacientes foram excluídos do estudo quando apresentavam: taxas de depuração de creatinina <30 mL/min, insuficiência cardíaca congestiva classe III a IV da segundo a *New York Heart Association* ou infarto do miocárdio nos últimos 6 meses.

O desfecho primário foi a TRG definida como a proporção de indivíduos que obtiveram uma resposta parcial confirmada [RP] ou melhor. A TRG (resposta completa [RC] + muito boa resposta parcial RPMB) + resposta parcial [RP]) foi de 76,9% (95% CI: 67,6, 84,6) (N = 104). A duração mediana da resposta (DOR) foi de 18 meses (IC 95%: 14,5, 21,9). A eficácia de Kd uma vez por semana é resumida na Tabela 3.

KYPROLIS como um agente isolado no mieloma múltiplo

KYPROLIS em monoterapia foi avaliado em dois estudos de mieloma múltiplo recidivado e refratário.

Estudo PX-171-003 A1

A segurança e a eficácia de KYPROLIS foram avaliadas em um estudo clínico de braço único e multicêntrico. Um total de 266 pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário que haviam recebido pelo menos duas terapias prévias (incluindo bortezomibe e talidomida e/ou lenalidomida) foram incluídos. Os pacientes que tinham as seguintes características foram excluídos do estudo: taxas de *clearance* de creatinina < 30 mL/min, insuficiência cardíaca congestiva Classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* ou infarto do miocárdio nos 6 meses anteriores ao estudo.

KYPROLIS foi administrado por via intravenosa (IV) em um período de 2 a 10 minutos em dois dias consecutivos a cada semana, durante três semanas, seguidas por um período de descanso de 12 dias (ciclo de tratamento de 28 dias), até a progressão da doença, toxicidade inaceitável ou por um máximo de 12 ciclos. Os pacientes receberam 20 mg/m² em cada dose no Ciclo 1 e 27 mg/m² nos ciclos subsequentes. Para reduzir a incidência e a gravidade da febre, tremores, calafrios, dispnéia, mialgia e artralgia, dexametasona 4 mg por via oral ou por infusão IV foi administrada antes de cada dose de KYPROLIS durante o primeiro ciclo e antes de todas as doses de KYPROLIS durante o primeiro ciclo de escalonamento da dose (27 mg/m²). A pré-medicação com dexametasona (4 mg por via oral ou IV) era reiniciada se esses sintomas reaparecessem durante os ciclos subsequentes.

O desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) determinada pela avaliação de um Comitê de Revisão Independente usando os critérios do *IMWG/EBMT*. A TRG (resposta completa rigorosa [RCr] + resposta completa [RC] + resposta parcial muito boa [RPMB] + resposta parcial [RP]) foi de 22,9% (IC 95%: 18,0; 28,5) (N = 266). A mediana da duração da resposta (DR) foi de 7,8 meses (IC 95%: 5,6; 9,2).

Estudo PX-171-011

O estudo PX-171-011 foi um estudo de Fase 3 com 315 pacientes que haviam recebido pelo menos três terapias prévias, que avaliou a monoterapia com KYPROLIS *versus* um braço de comparador ativo (referido no protocolo como Melhor Tratamento de Suporte [MTS]) com um protocolo metronômico com corticosteroides em baixa dose (84 mg/ciclo de 28 dias) e ciclofosfamida opcional (1.400 mg/ciclo de 28 dias, que foi usado por 91,8% dos pacientes randomizados para o braço comparador). Os pacientes que tinham as seguintes características foram excluídos do estudo: taxas de *clearance* de creatinina < 15 mL/min, insuficiência cardíaca congestiva Classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* ou infarto do miocárdio nos 3 meses anteriores ao estudo.

Os pacientes incluídos no Estudo PX-171-011 haviam sido previamente tratados de maneira mais agressiva e tinham pior função de órgãos e da medula em comparação àqueles incluídos no Estudo PX-171-003A1.

O estudo não atingiu seu desfecho primário de eficácia de prolongamento da SG com a monoterapia com KYPROLIS em comparação ao controle. O HR foi de 0,975 (IC 95%: 0,760; 1,249); com um valor de p unicaudal de 0,4172. A SG mediana foi de 10,2 meses (IC 95%: 8,4; 14,4 meses) no braço de KYPROLIS *versus* 10,0 meses (IC 95%: 7,7; 12,0 meses) no braço comparador.

A SLP mediana foi de 3,7 meses no braço de KYPROLIS *versus* 3,3 meses no braço comparador. O HR foi de 1,091 [IC 95%: 0,843; 1,410]; com valor de p unicaudal de 0,2479. A TRG no braço KYPROLIS foi de 19,1% em comparação a 11,4% no braço comparador.

KYPROLIS em combinação com dexametasona e daratumumabe em mieloma múltiplo

A segurança da administração de 20/56 mg/m² de KYPROLIS duas vezes por semana em combinação com daratumumabe e dexametasona (KdD) foi avaliada em um estudo fase 3, randomizado, aberto (CANDOR). Além disso, a segurança da administração de 20/70 mg/m² de KYPROLIS uma vez por semana em combinação com daratumumabe e dexametasona foi avaliada em um estudo não randomizado, aberto, multi coorte (EQUULEUS). CANDOR foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico e de superioridade de KYPROLIS com daratumumabe e dexametasona (KdD) duas vezes por semana (20/56 mg/m²) comparado à administração de KYPROLIS mais dexametasona (Kd) duas vezes por semana (20/56 mg/m²) em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário que receberam de 1 a 3 linhas de terapia prévia. Os pacientes foram excluídos caso apresentassem asma persistente moderada ou severa conhecida nos últimos 2 anos, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) conhecida com FEV1 < 50% de insuficiência cardíaca congestiva ativa e normal prevista. Um total de 466 pacientes foram incluídos e randomizados em uma proporção 2:1 (312 no grupo KdD e 154 no grupo Kd). A randomização foi estratificada pelo ISS na triagem (estágio 1 ou 2 vs estágio 3), exposição anterior a inibidor de proteassoma (sim vs não), número de linhas prévias de terapia (1 vs ≥ 2) e terapia prévia com anticorpo CD38 (antígeno de diferenciação de cluster 38) (sim vs não).

Nos grupos KdD e Kd, o KYPROLIS foi administrado a uma dose inicial de 20 mg/m², que foi aumentada para 56 mg/m² no Ciclo 1, Dia 8 em diante. O KYPROLIS foi administrado duas vezes por semana como uma infusão de 30 minutos nos Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de cada ciclo de 28 dias. No grupo KdD, o daratumumabe foi administrado em uma dose de 16 mg/kg no Ciclo 1 dividida em 8 mg/kg nos Dias 1 e 2. Em seguida, o daratumumabe foi administrado a 16 mg/kg uma vez por semana nos Dias 8, 15 e 22 do Ciclo 1 e nos Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 2 e depois a cada duas semanas por 4 ciclos (ciclos 3 a 6) e, então, a cada 4 semanas nos ciclos restantes ou até a progressão da doença. Nos dois grupos, a dexametasona 20 mg foi administrada nos Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 e depois 40 mg via oral ou intravenosa no Dia 22 de cada ciclo de 28 dias. Os dados demográficos e as características basais estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Dados demográficos e características basais

Características	Grupo KdD (N = 312)	Grupo Kd (N = 154)
Idade na randomização (anos)		
Mediana (mín, máx)	64 (29,84)	65 (35,83)
Grupo etário – n (%)		
18 – 64 anos	163 (52,2)	77 (50,0)
65 – 74 anos	121 (38,8)	55 (35,7)
75 – 84 anos	28 (9,0)	22 (14,3)
≥ 85 anos	0 (0,0)	0 (0,0)
Sexo – n (%)		
Masculino	177 (56,7)	91 (59,1)
Feminino	135 (43,3)	63 (40,9)
Raça – n (%)		
Asiático	46 (14,7)	20 (13,0)
Negro ou Afro-Americano	7 (2,2)	2 (1,3)
Branco	243 (77,9)	123 (79,9)
Outro	16 (5,1)	9 (5,8)
Região geográfica – n (%)		
América do Norte	21 (6,7)	12 (7,8)
Europa	207 (66,3)	103 (66,9)
Ásia Pacífico	84 (26,9)	39 (25,3)
Status de desempenho do ECOG – n (%)	295 (94,6)	147 (95,5)
0 ou 1	15 (4,8)	7 (4,5)
2	2 (0,6)	0 (0,0)
Grupo de risco, conforme determinado por hibridização fluorescente in situ (FISH) – n (%)		
Alto risco	48 (15,4)	26 (16,9)

Características	Grupo KdD (N = 312)	Grupo Kd (N = 154)
Risco padrão	104 (33,3)	52 (33,8)
Desconhecido	160 (51,3)	76 (49,4)
Estágio ISS de acordo com IxRS na triagem – n (%)		
I ou II	252 (80,8)	127 (82,5)
III	60 (19,2)	27 (17,5)
Número de regimes anteriores – n (%)		
1	144 (46,2)	70 (45,5)
2	99 (31,7)	46 (29,9)
3	69 (22,1)	37 (24,0)
Terapias prévias		
lenalidomida	123 (39,4)	74 (48,1)
Refratário a lenalidomida	99 (31,7)	55 (35,7)
bortezomibe	287 (92)	134 (87)
Terapia prévia com anticorpo CD38 – n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)
Transplante prévio de células tronco (TACTH) – n (%)	195 (62,5)	75 (48,7)

K= KYPROLIS, d=dexametasona, D=daratumumabe

*O número de pacientes com regimes anteriores >3 foi 0 no grupo KdD e 1 no grupo Kd.

A eficácia do KYPROLIS foi avaliada pela SLP usando os critérios de resposta do IMWG. No momento da análise primária, o estudo demonstrou melhora na SLP no grupo KdD, comparado ao grupo Kd. A SLP mediana não foi ainda atingida no grupo KdD, versus 15,8 meses no grupo Kd (razão de risco [HR]=0,630; IC 95%: 0,464, 0,854; p=0,0014) representando uma redução de 37% no risco de progressão da doença ou morte nos pacientes tratados com KdD.

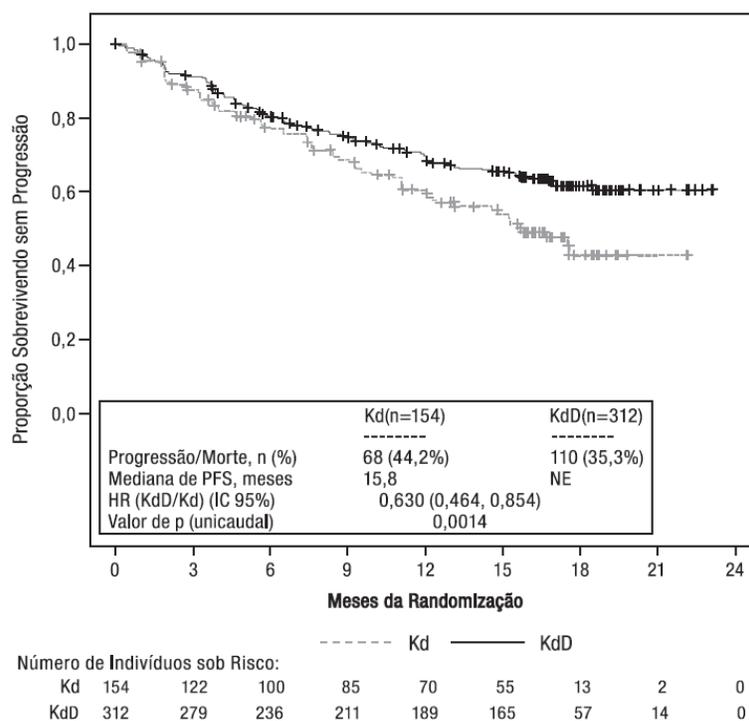
Outros desfechos incluíram TRG. A TRG foi de 84,3% para pacientes no grupo KdD e de 74,7% no grupo Kd (consulte a Tabela 5). A duração mediana da resposta não pode ser estimada para o grupo KdD e foi de 16,6 meses (13,9, NE) para o braço Kd. O tempo mediano de resposta foi de 1,0 (1, 14) mes para o grupo KdD e 1,0 (1,10) mes para o grupo Kd.

Tabela 5: Resumo de eficácia na análise primária*

	KdD Duas vezes por semana a 20/56 mg/m ² (N=312)	Kd Duas vezes por semana a 20/56 mg/m ² (N=154)
SLP		
Número de eventos, (%)	110 (35,3)	68 (44,2)
Mediana, Meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	15,8 (12,1, NE)
Razão de risco	0,630 (0,464, 0,854)	
valor de p (unicaudal)	0,0014	
Refratário a lenalidomida		
Mediana, Meses (IC 95%)	NE (18,5, NE)	11,1 (7,4, 14,9)
Razão de risco (KdD/Kd)	0,453 (0,279, 0,737)	
Exposto a lenalidomida		
Mediana, Meses (IC 95%)	NE (18,5, NE)	12,1 (8,4, 15,3)
Razão de risco	0,521 (0,339, 0,802)	
Resposta global		
N com resposta	263	115
TRG (%) (IC 95%)	84,3 (79,8, 88,1)	74,7 (67,0, 81,3)
Odds Ratio	1,925 (1,184, 3,129)	
valor de p (unicaudal)	0,0080	
RC DRM [-] em 12 meses, % (IC 95%)	12,5 (9,0, 16,7)	1,3 (0,2, 4,6)
Odds Ratio	11,329 (2,703, 47,476)	
valor de p (unicaudal)	<0,0001	
Categoria de resposta, n (%)		
MRD – taxa		
Resposta completa (RC)	89 (28,5)	16 (10,4)
RC DRM [-]	43 (13,8)	5 (3,2)
RPMB	127 (40,7)	59 (38,3)
RP	47 (15,1)	40 (26,0)

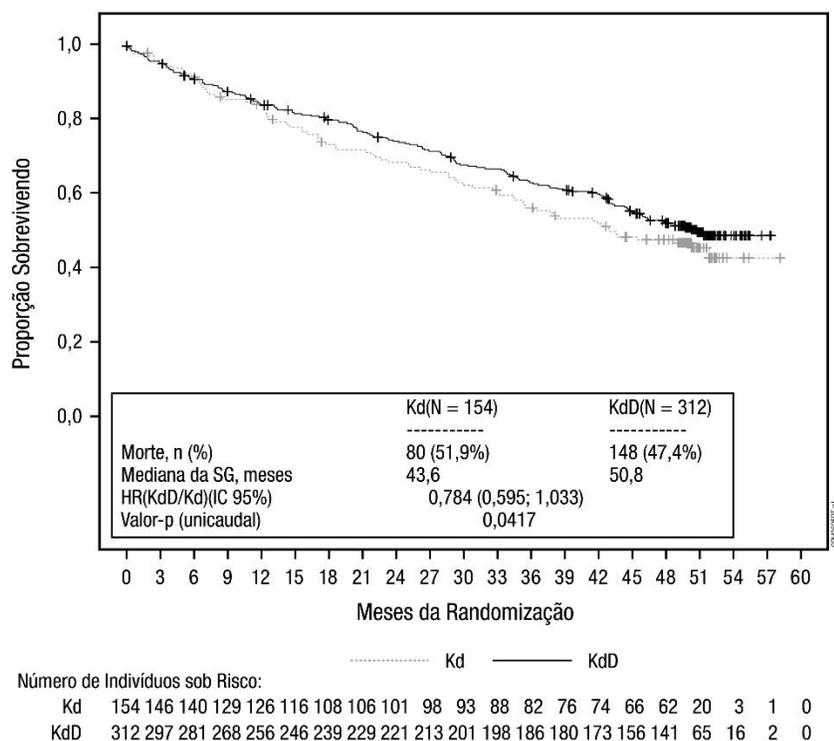
* corte dos dados para análise primária: 14 de julho de 2019

Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão



Uma análise final pré-planejada de sobrevida global (SG) foi realizada quando os pacientes tiveram a oportunidade de serem tratados por um período máximo de aproximadamente 5 anos. No momento da análise final, 148 participantes (47,4%) no grupo KdD e 80 participantes (51,9%) no grupo Kd tinham morrido. A SG mediana (IC 95%) foi de 50,8 (44,7, NE) meses para o grupo KdD e 43,6 (35,3, NE) meses para o grupo Kd, com uma HR (KdD/Kd) de 0,784 (IC 95%: 0,595, 1,033; p unicaudal = 0,0417). Esse valor de p unicaudal não atendeu o nível de significância estatística de 0,021 para a análise final. O tempo mediano de acompanhamento foi de 50,6 meses no grupo KdD e 50,1 meses para o grupo Kd.

Figura 10: Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global



O EQUULEUS foi um estudo aberto, de vários grupos de daratumumabe em combinação com terapia de mieloma múltiplo. O grupo que avalia semanalmente o KYPROLIS com daratumumabe mais dexametasona (KdD) incluiu 85 pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário. Os pacientes foram excluídos caso apresentassem asma persistente moderada ou severa conhecida nos últimos 2 anos, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) conhecida com FEV1 < 50% de insuficiência cardíaca congestiva ativa e normal prevista. O KYPROLIS foi administrado a uma dose inicial de 20 mg/m², que foi aumentada para 70 mg/m² no Ciclo 1, Dia 8 e sucessivamente. O KYPROLIS foi administrado uma vez por semana como uma infusão de 30 minutos nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de 28 dias. Dez pacientes receberam uma única primeira dose de daratumumabe a 16 mg/kg no Ciclo 1, Dia 1. Os 75 pacientes restantes receberam uma primeira dose dividida de daratumumabe a 8mg/kg por dia no Ciclo 1, Dias 1 e 2. A partir daí, uma única dose de 16 mg/kg foi administrada nos Dias 8, 15 e 22 do Ciclo 1 e nos Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 2, a cada 2 semanas, durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) e, depois a cada 4 semanas durante os ciclos restantes de cada ciclo de 28 dias. A dexametasona é administrada via oral ou intravenosa a uma dose 20 mg nos Ciclos 1 e 2 nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23. Nos ciclos 3-6, a dexametasona é administrada a uma dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 15 e 16 e a uma dose de 40 mg no Dia 22. Nos ciclos 7 e a partir dele, a dexametasona é administrada a uma dose de 20 mg nos Dias 1 e 2 e a uma dose de 40 mg nos Dias 8, 15 e 22. Para pacientes com idade >75 anos, administre 20 mg de dexametasona via oral ou intravenosa semanalmente depois da primeira semana. Administre a dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes do KYPROLIS. A dexametasona 40 mg foi administrada nos Dias 1, 8, 15 e 22 de cada ciclo de 28 dias. O tratamento deve ser continuado, até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Tabela 6: Dados demográficos e características basais

Características	Grupo KdD (N = 85)
Idade (anos)	
Média (mín, máx)	66 (38,85)
Grupo etário – n (%)	
<65 anos	36 (42,4%)
65 - <75 anos	41 (48,2%)
> 75 anos	8 (9,4%)
Sexo – n (%)	
Masculino	46 (54,1%)
Feminino	39 (45,9%)
Raça – n (%)	

Características	Grupo KdD (N = 85)
Asiático	3 (3,5%)
Negro ou Afro-Americano	3 (3,5%)
Branco	68 (80,0%)
Pontuação no ECOG, n (%)	
0	32 (37,6)
1	46 (54,1)
2	7 (8,2)
FISH, n (%)	
N	67
Risco padrão	54 (80,6)
Alto risco	13 (19,4)
Número de regimes anteriores	
1	20 (23,5)
2	40 (47,1)
3	23 (27,1)
>3	2 (2,4)
Terapias prévias	
bortezomibe	85 (100)
lenalidomida	81 (95,3)
Transplante prévio de células-tronco (TACTH)	62 (72,9)
Refratário à lenalidomida	51 (60)

A eficácia do KYPROLIS foi avaliada por SLP usando os critérios de resposta do IMWG. A SLP mediana foi de 26 meses (IC 95%: 14,8, NE), depois de uma mediana de acompanhamento de 24 meses. Outros desfechos incluíram TRG. A TRG foi de 81%. A mediana de sobrevida global não foi atingida. A taxa de sobrevida em 12 meses foi de 82% e a taxa de sobrevida em 24 meses foi de 71%. O tempo mediano de resposta foi de 0,95 meses (intervalo: 0,9, 14,3). A duração mediana da resposta foi de 28 meses (IC 95%: 20,5, NE). O tempo mediano para terapia antimiéloma posterior foi de 29 meses (IC 95%: 19,5, NA).

Tabela 7: Resumo da análise de eficácia

	KdD Uma vez por semana a 20/70 mg/m ² (N=85)
SLP	
Número de eventos, (n%)	40
Mediana, Meses (IC 95%)	26 (14,8, NEA)
Resposta global	
N com resposta	69
TRG (%) (IC 95%)	81 (71, 89)
Categoria de resposta, n(%)	
RCr	18 (21,2)
RC	12 (14,1)
RPMB	28 (32,9)
RP	11 (12,9)

K=Kyprolis, d=dexametasona, D=daratumumabe

Referências bibliográficas

- 1.Siegel D et al., A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood 2012; 120:2817.
- 2.Dimopoulos M et al., Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicentre study. The Lancet; published online December 5, 2015, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7).
- 3.Stewart A.K., Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma, The New England Journal of Medicine, January 8, 2015; 372:2

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

O carfilzomibe é um inibidor de proteassoma epoxicetona tetrapeptídeo que se liga seletiva e irreversivelmente à treonina N terminal nos sítios ativos do proteassoma 20S, a partícula central proteolítica dentro do proteassoma 26S; ele apresenta pouca ou nenhuma atividade contra outras classes de proteases. O carfilzomibe tem atividades antiproliferativas e pró-apoptóticas em modelos pré-clínicos de tumores sólidos e hematológicos. Em animais, carfilzomibe inibiu a atividade proteassomal em sangue e em tecidos e retardou o crescimento tumoral em modelos de mieloma múltiplo e de tumores sólidos e hematológicos. *In vitro*, carfilzomibe demonstrou neurotoxicidade mínima e mínima reação a proteases não proteassomais.

Efeitos farmacodinâmicos

O carfilzomibe administrado por via IV resultou em supressão da atividade do proteassoma semelhante à quimiotripsina (*chymotrypsin-like* [CT-L]) medida no sangue uma hora após a primeira dose. Doses ≥ 15 mg/m² consistentemente induziram uma inibição ($\geq 80\%$) da atividade do proteassoma CT-L. Além disso, a administração de carfilzomibe na dose de 20 mg/m² resultou em inibição do polipeptídeo 2 de baixa massa molecular (*latent membrane protein 2* [LMP2]) e das subunidades da *multicatalytic endopeptidase complex-like 1* (MECL1) do imunoproteassoma, que variou de 26% a 32% e 41% a 49%, respectivamente. A inibição do proteassoma foi mantida por ≥ 48 horas após a primeira dose de carfilzomibe para cada semana de administração. A administração combinada com lenalidomida e dexametasona não afetou a inibição do proteassoma.

Propriedades farmacocinéticas

Nas doses entre 20 e 70 mg/m², o carfilzomibe administrado como uma infusão de 30 minutos resultou em um aumento dose-dependente nas concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) e área sob a curva (AUC). Após doses repetidas de 70 mg/m² de carfilzomibe, a exposição sistêmica (AUC) e a meia-vida foram similares às do Dia 15 dos Ciclos 1 e 2, sugerindo que não houve acúmulo sistêmico de carfilzomibe. Uma infusão de 30 minutos resultou em uma meia-vida e em uma AUC semelhantes, mas em uma $C_{\text{máx}}$ 2 a 3 vezes menor em comparação àquela observada com uma infusão de 2 a 10 minutos na mesma dose.

Distribuição – O volume de distribuição médio no estado de equilíbrio dinâmico com a dose de 20 mg/m² de carfilzomibe foi de 28 L. Quando testada *in vitro*, a ligação de carfilzomibe às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 97%, nas concentrações de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo – O carfilzomibe foi rapidamente e extensivamente metabolizado. Os metabólitos predominantes medidos no plasma humano e na urina e gerados *in vitro* por hepatócitos humanos, foram fragmentos peptídicos e o diol de carfilzomibe, sugerindo que a clivagem por peptidase e epóxido hidrolase foram as vias principais do metabolismo. Mecanismos mediados por citocromo P450 desempenharam um papel pouco importante no metabolismo global do carfilzomibe. Os metabólitos não têm atividade biológica conhecida.

Eliminação – Após a administração IV de doses ≥ 15 mg/m², carfilzomibe foi rapidamente eliminado da circulação sistêmica com uma meia-vida ≤ 1 hora no Dia 1 do Ciclo 1. O *clearance* sistêmico variou de 151 a 263 L/hora e excedeu o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo que o carfilzomibe foi amplamente eliminado extrahepaticamente. O carfilzomibe é eliminado primariamente via metabolismo com excreção subsequente na urina.

Populações especiais – Análises farmacocinéticas populacionais indicam que não houve efeitos da idade, sexo ou etnia sobre a farmacocinética de carfilzomibe.

Insuficiência hepática – A farmacocinética do carfilzomibe foi estudada em pacientes com neoplasias em estágio avançado em progressão ou recidivadas com insuficiência hepática crônica moderada ou leve comparada com àqueles com função hepática normal.

Nenhuma diferença significativa nas exposições (AUC e $C_{\text{máx}}$) foram observadas entre pacientes com função hepática normal e àqueles com insuficiência hepática leve ou moderada. Não é necessário ajuste de dose inicial em pacientes com insuficiência hepática basal leve ou moderada. A farmacocinética de carfilzomibe não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência hepática**”).

Insuficiência renal – A farmacocinética de carfilzomibe foi estudada em pacientes com mieloma múltiplo recidivado com função renal normal; insuficiência renal leve, moderada ou grave; e em pacientes com doença renal em estágio avançado com necessidade de hemodiálise. Exposições ao carfilzomibe (AUC e $C_{\text{máx}}$) em pacientes com insuficiência renal foram similares àqueles com função renal normal.

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal basal (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Insuficiência renal**”).

Citocromo P450 – Com base em dados *in vitro* e *in vivo*, não se espera que carfilzomibe iniba as atividades do CYP3A4/5 e/ou afete a exposição a substratos do CYP3A4/5. Um estudo clínico usando midazolam oral como um marcador do CYP3A mostrou que a farmacocinética de midazolam não foi afetada pela administração concomitante de carfilzomibe.

P-gp – O carfilzomibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp). No entanto, considerando que o carfilzomibe é administrado por via IV e é extensivamente metabolizado, o perfil farmacocinético de carfilzomibe muito provavelmente não é afetado por inibidores ou indutores da P-gp.

4. CONTRAINDICAÇÕES

KYPROLIS está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao carfilzomibe ou a qualquer componente da formulação do produto.

Categoria D para gravidez: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Desordens cardíacas

Piora da insuficiência cardíaca ou diagnóstico desta condição (por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, redução da fração de ejeção), isquemia e infarto do miocárdio ocorreram após a administração de KYPROLIS. Morte devido à parada cardíaca ocorreu dentro de um dia da administração de KYPROLIS e resultados fatais foram relatados com insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.

Embora hidratação adequada seja necessária antes do Ciclo 1, todos os pacientes devem ser monitorados para evidências de sobrecarga de volume, especialmente pacientes em risco de insuficiência cardíaca. O volume total de fluidos pode ser ajustado conforme indicação clínica em pacientes com insuficiência cardíaca basal ou que estão em risco de insuficiência cardíaca (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

KYPROLIS deve ser interrompido em casos de eventos cardíacos Grau 3 ou 4 até a recuperação; deve-se considerar o reinício de KYPROLIS com 1 nível de redução de dose com base na avaliação do risco/benefício.

O risco de insuficiência cardíaca é maior em pacientes idosos (≥ 75 anos). O risco de insuficiência cardíaca é aumentado em pacientes asiáticos.

Pacientes com insuficiência cardíaca em Classe funcional III ou IV da *New York Heart Association*, infarto do miocárdio recente, anormalidades de condução, angina ou arritmias não controladas com medicamentos não foram elegíveis para os estudos clínicos. Devido ao maior risco de complicações cardíacas, a terapia com KYPROLIS nestes pacientes é recomendada apenas quando houver uma avaliação criteriosa baseada no perfil risco/benefício. Antes de iniciar o tratamento, estes pacientes devem ser submetidos a uma avaliação médica completa (em particular, o controle da pressão arterial e gestão de fluidos) e então permanecer sob acompanhamento cuidadoso.

Alterações eletrocardiográficas

Foram relatados casos de prolongamento do intervalo QT em estudos clínicos. Um efeito de KYPROLIS no intervalo QT não pode ser excluído. Uma avaliação dos possíveis efeitos de carfilzomibe na função cardíaca foi realizada através da análise, com leitura de avaliação central cega, ECG triplicado em 154 pacientes com malignidades avançadas, incluindo mieloma múltiplo, o efeito de carfilzomibe na repolarização cardíaca utilizando o intervalo QT com a fórmula de correção *Fridericia* (intervalo QTcF) e análise da relação da concentração-QTc não demonstra sinal claro de qualquer efeito relacionado a dose. O limite superior do intervalo de confiança (IC) 95% unilateral para efeito previsto no QTcF no C_{max} foi de 4,8 ms. Com a fórmula de correção *Bazett* (intervalo QTcB), o limite superior do intervalo de confiança (IC) 95% unilateral para o efeito previsto no QTcB no C_{max} foi de 5,9 ms.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves, como "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Toxicidade pulmonar

Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), insuficiência respiratória aguda e doença pulmonar infiltrativa difusa aguda, como pneumonite e doença pulmonar intersticial, ocorreram em pacientes recebendo KYPROLIS e alguns destes eventos foram fatais. Deve-se avaliar e interromper KYPROLIS até que essas condições se resolvam e deve-se considerar o reinício de KYPROLIS com base na avaliação do risco/benefício.

Hipertensão pulmonar

Hipertensão pulmonar tem sido relatada em pacientes tratados com KYPROLIS. Alguns desses eventos foram fatais. Deve-se avaliar e interromper KYPROLIS até a resolução do quadro e deve-se considerar o reinício de KYPROLIS com base na avaliação do risco/benefício.

Dispneia

Dispneia foi comumente relatada em pacientes tratados com KYPROLIS. Deve-se avaliar a dispneia, para que se possam excluir condições cardiopulmonares, incluindo insuficiência cardíaca e síndromes pulmonares. Deve-se interromper KYPROLIS em casos de dispneia Grau 3 e 4 até a resolução do quadro e deve-se considerar o reinício de KYPROLIS com base na avaliação do risco/benefício.

Hipertensão

Hipertensão, incluindo crises e emergências hipertensivas, foram observadas durante o tratamento com KYPROLIS. Alguns desses eventos foram fatais. É recomendado controlar a hipertensão antes de iniciar KYPROLIS. Todos os pacientes devem ser rotineiramente avaliados para a hipertensão arterial durante o tratamento com KYPROLIS e tratados conforme a necessidade. Caso a hipertensão não possa ser controlada, a dose de KYPROLIS deve ser reduzida. Em caso de crise hipertensiva, KYPROLIS deve ser interrompido até a resolução do quadro e deve-se considerar o reinício de KYPROLIS com base na avaliação do risco/benefício.

Insuficiência renal aguda

Casos de insuficiência renal aguda foram relatados em pacientes que receberam KYPROLIS. Alguns desses eventos foram fatais. Insuficiência renal aguda foi relatada mais frequentemente em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e refratário avançado que receberam KYPROLIS em monoterapia. A incidência foi aumentada em pacientes com *clearance* de creatinina estimado diminuído, calculado com a equação de Cockcroft e Gault, antes do início da terapia com KYPROLIS. Deve-se monitorar a função renal com medidas regulares da creatinina sérica e/ou do *clearance* de creatinina estimado. Deve-se reduzir ou interromper o tratamento, conforme se julgar apropriado.

Síndrome de lise tumoral

Casos de Síndrome da lise tumoral (SLT), incluindo resultados fatais, foram relatados em pacientes que receberam KYPROLIS. Pacientes com uma alta carga tumoral devem ser considerados como de maior risco para a SLT. Deve-se assegurar que os pacientes estejam bem hidratados

antes da administração de KYPROLIS no Ciclo 1, e nos ciclos subsequentes, conforme necessário. Reduções de medicamentos que diminuem o ácido úrico devem ser consideradas em pacientes de alto risco para SLT. Deve-se monitorar os pacientes para sinais de SLT durante o tratamento, incluindo mensurações regulares dos eletrólitos séricos e com a adoção de medidas rápidas, se necessário. Deve-se interromper o uso de KYPROLIS até a resolução da SLT.

Reações infusionais

Reações infusionais, incluindo reações que ameaçam a vida, foram relatadas em pacientes que receberam KYPROLIS. Sinais e sintomas incluem febre, calafrios, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, vômitos, fraqueza, dispneia, hipotensão, síncope, aperto torácico ou angina. Essas reações podem ocorrer imediatamente ou até 24 horas após a administração de KYPROLIS. Deve-se administrar dexametasona antes do uso de KYPROLIS, seja como pré-medicação ou como parte da terapia combinada, para reduzir a incidência e a gravidade das reações (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Hemorragia e trombocitopenia

Casos de hemorragia (por exemplo: gastrointestinal, pulmonar e hemorragia intracraniana) têm sido relatados em pacientes tratados com KYPROLIS, frequentemente associados com trombocitopenia. Alguns destes eventos foram fatais (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”).

KYPROLIS causa trombocitopenia com nadirs de plaquetas observados no Dia 8 ou Dia 15 de cada ciclo de 28 dias, com recuperação para os valores basais de contagem de plaquetas até o início do próximo ciclo (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Deve-se monitorar as contagens plaquetárias frequentemente durante o tratamento com KYPROLIS. Deve-se reduzir ou interromper as doses, conforme apropriado.

Trombose venosa

Casos de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda e embolia pulmonar, com resultados fatais, foram relatados em pacientes que receberam KYPROLIS.

Tromboprofilaxia deve ser considerada com base na avaliação individual de risco/benefício.

Toxicidade hepática

Casos de insuficiência hepática, incluindo casos fatais, foram relatados. KYPROLIS pode causar elevações das transaminases séricas (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). As enzimas hepáticas e bilirrubina devem ser avaliadas no início do tratamento e monitoradas mensalmente durante o tratamento com KYPROLIS, independentemente dos valores iniciais, e devem ser feitas modificações de dose adequadas com base na toxicidade. Deve-se reduzir ou interromper as doses, conforme apropriado.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática mensalmente.

Microangiopatia trombótica

Casos de microangiopatia trombótica, incluindo púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica (PTT/SHU) foram relatados em pacientes que receberam KYPROLIS; alguns desses eventos foram fatais. Deve-se monitorar os pacientes para sinais e sintomas de PTT/SHU. Caso se suspeite desse diagnóstico, deve-se interromper KYPROLIS e avaliar os pacientes para PTT/SHU; se esses diagnósticos forem excluídos, KYPROLIS pode ser reiniciado. A segurança do reinício da terapia com KYPROLIS em pacientes que experimentaram previamente PTT/SHU não é conhecida.

Síndrome da encefalopatia posterior reversível

A síndrome da encefalopatia posterior reversível (SEPR), previamente conhecida como síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), é uma desordem neurológica que pode se apresentar com convulsões, cefaleia, letargia, confusão, cegueira, alteração do estado de consciência e outros distúrbios visuais e neurológicos, juntamente com hipertensão, e o diagnóstico é confirmado por imagens neurorradiológicas. Casos de SEPR foram relatados em pacientes recebendo KYPROLIS. KYPROLIS deve ser descontinuado em casos de suspeita de SEPR. A segurança do reinício da terapia com KYPROLIS em pacientes que experimentaram previamente SEPR não é conhecida.

Reativação do vírus da Hepatite B (HBV)

Casos de reativação do vírus da Hepatite B (HBV) foram reportados em pacientes em tratamento com KYPROLIS. Os pacientes devem fazer exames para HBV antes de iniciar o tratamento. Para os pacientes que são portadores do HBV, deve ser considerada a profilaxia com antivirais. Portadores do HBV que precisam de tratamento com KYPROLIS devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de uma infecção ativa causada pelo HBV durante todo o tratamento e depois do fim do tratamento. Os pacientes com testes positivos para HBV devem considerar procurar um especialista antes ou durante o tratamento.

A segurança de prosseguir com o tratamento com KYPROLIS após a reativação do HBV ser controlada de forma adequada não é conhecida. Portanto, o prescritor deverá ponderar os riscos e os benefícios ao considerar prosseguir com o tratamento em face a esta situação.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Casos de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (PML) foram reportados em pacientes tratados com KYPROLIS com terapia imunossupressora prévia ou concomitante. A relação causal com o KYPROLIS não é conhecida. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais novos ou agravantes que possam sugerir PML como parte do diagnóstico de distúrbios do SNC. Se houver suspeita de PML, suspenda a administração de KYPROLIS; os pacientes devem ser encaminhados prontamente para um especialista e os testes para o diagnóstico devem ser iniciados. Descontinue o uso do KYPROLIS, caso o diagnóstico de PML seja confirmado.

Incidência elevada de eventos fatais e eventos adversos sérios em combinação com melfalano e prednisona em pacientes ineligíveis para transplante recém diagnosticados com mieloma múltiplo

Em um estudo clínico de 955 pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, não elegíveis para transplante, randomizados para KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusão de 30 minutos duas vezes por semana durante quatro semanas de cada ciclo de seis semanas), melfalano e prednisona (KMP) ou bortezomibe, melfalano e prednisona (VMP), uma incidência maior de efeitos adversos fatais (6,5% *versus* 4,3%), uma maior incidência de eventos adversos sérios (49,6% *versus* 42,1%) e uma maior incidência de eventos adversos de qualquer grau envolvendo insuficiência cardíaca (10,8% *versus* 4,3%), hipertensão (24,7% *versus* 8,1%), insuficiência renal aguda (13,9% *versus* 6,2%) e dispnéia (18,1% *versus* 8,5%) foi observada em pacientes no braço KMP em comparação aos pacientes no braço VMP. Este estudo não atendeu à medida de superioridade de desfecho primário na sobrevida livre de progressão (SLP) para o braço KMP. KYPROLIS em combinação com melfalano e prednisona não é indicado para pacientes ineligíveis para transplante com mieloma múltiplo recém-diagnosticado.

Gravidez

Não há dados do uso de KYPROLIS em mulheres grávidas.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a evitar a concepção/reprodução enquanto estiverem sendo tratados com KYPROLIS.

Considerando que carfilzomibe foi clastogênico no teste de aberração cromossômica *in vitro* em linfócitos de sangue periférico, como precaução, aconselhe as mulheres grávidas sobre o risco potencial para o feto. Aconselhe as mulheres com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com KYPROLIS e por 6 meses após a dose final. Aconselhe os homens com parceiras sexuais femininas com potencial reprodutivo a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com KYPROLIS e por 3 meses após a dose final. Se ocorrer uma gravidez durante este tempo, os pacientes devem ser informados sobre o potencial risco para o feto. KYPROLIS só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios potenciais para a mãe superarem os riscos potenciais para o feto.

Não é conhecido se carfilzomibe irá reduzir a eficácia dos contraceptivos orais.

Devido a um risco aumentado de trombose venosa associada com KYPROLIS, pacientes que atualmente utilizam contraceptivos orais ou um método de contracepção hormonal associado com um risco de trombose devem considerar um método alternativo de contracepção eficaz.

Com base em seu mecanismo de ação e nos achados em animais, o carfilzomibe pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. O carfilzomibe causou toxicidade embrio-fetal em coelhas prenhas em doses que eram menores que aquelas de pacientes recebendo a dose recomendada. O carfilzomibe administrado em ratas e coelhas prenhas durante o período da organogênese não foi teratogênico em doses de até 2 mg/kg/dia em ratas ou até 0,8 mg/kg/dia em coelhas. O carfilzomibe, administrado por via intravenosa em coelhos prenhas durante a organogênese, em uma dose de aproximadamente 40% da dose clínica de 27 mg/m² com base na BSA, causou perda pós-implantação e diminuição no peso fetal.

Categoria D para gravidez – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Amamentação

Não se sabe se KYPROLIS está presente no leite materno. KYPROLIS não deve ser administrado em mulheres que estão amamentando. Devido ao potencial de efeitos adversos de KYPROLIS em lactentes, a decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar o uso de KYPROLIS deve levar em consideração o potencial benefício de KYPROLIS para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de KYPROLIS não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

População idosa

Em geral, a incidência de certos eventos adversos (incluindo insuficiência cardíaca) nos estudos clínicos foi mais alta em pacientes ≥ 75 anos de idade em comparação aos pacientes < 75 anos de idade, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Desordens cardíacas**”. Em um estudo controlado randomizado de fase 3 de KdD versus Kd para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário (CANDOR), 47% dos 308 pacientes que receberam KdD 20/56mg/m² duas vezes por semana tinham ≥ 65 anos de idade. No braço KdD do estudo, eventos adversos fatais emergentes ao tratamento (TEAEs) ocorreram em 6% dos pacientes < 65 anos de idade e em 14% dos pacientes ≥ 65 anos de idade. No braço Kd, TEAEs fatais ocorreram em 8% dos pacientes < 65 anos de idade e em 3% dos pacientes ≥ 65 anos de idade, ver “**REAÇÕES ADVERSAS - Combinação com dexametasona e daratumumabe**”.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal basal leve, moderada ou grave ou para pacientes em diálise crônica. Uma vez que o *clearance* dialítico das concentrações de KYPROLIS não foi estudado, o medicamento deve ser administrado após o procedimento de diálise (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas**”).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática moderada ou leve. A farmacocinética de KYPROLIS não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas**”).

Comprometimento cardíaco

Pacientes com insuficiência cardíaca em Classe funcional III ou IV da *New York Heart Association* não foram elegíveis para os estudos clínicos. A segurança e a eficácia nessa população não foram avaliadas.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos avaliando os efeitos de carfilzomibe sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas. Fadiga, tontura, desmaio e/ou quedas na pressão arterial foram observados nos estudos clínicos. Os pacientes tratados com KYPROLIS devem, portanto, ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem quaisquer desses sintomas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O carfilzomibe é primariamente metabolizado por atividades de peptidase e de epóxido hidrolase, e como resultado, o perfil farmacocinético de carfilzomibe provavelmente não é afetado pela administração concomitante de inibidores e indutores do citocromo P450. Não é esperado que carfilzomibe influencie a exposição a outras drogas (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas**”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frascos fechados de KYPROLIS são estáveis até a data indicada na embalagem quando armazenados sob refrigeração (2°C a 8°C) na embalagem original para serem protegidos da luz direta.

Os frascos-ampolas de KYPROLIS não contêm conservantes antimicrobianos e devem ser usados uma única vez. Técnicas apropriadas de assepsia devem ser observadas durante seu preparo.

Qualquer medicamento não usado ou material residual deve ser descartado, de acordo com as exigências locais.

O tempo entre a reconstituição e a administração de KYPROLIS não deve exceder 24 horas. Armazene a solução reconstituída no frasco-ampola, seringa ou bolsa para líquido IV refrigeradas (2°C a 8°C) por até 24 horas ou a temperatura ambiente (15°C a 30°C) por até 4 horas.

Após a reconstituição, mantenha a temperatura ambiente por até 4 horas ou refrigerada por até 24 horas.

Solução salina normal não deve ser utilizada para reconstituição do carfilzomibe. O carfilzomibe reconstituído para injeção não deve ser diluído em bolsa de cloreto de sódio 0,9% para administração IV.

Natureza e conteúdo do recipiente

Um frasco de dose única contém 60 mg de carfilzomibe, um pó liofilizado para solução injetável, estéril, branco a esbranquiçado.

Prazo de validade: 36 meses

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O KYPROLIS é uma infusão intravenosa (IV) que pode ser administrado uma ou duas vezes por semana, baseado no regime selecionado (vide Tabela 8). O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

Tabela 8: Informação sobre a dose de KYPROLIS

Regime	Dose inicial de KYPROLIS	Se tolerada, a dose de KYPROLIS deve ser aumentada no Dia 8 do Ciclo 1	Tempo de infusão de KYPROLIS ^a
KYPROLIS em monoterapia	20 mg/m ²	27 mg/m ² duas vezes por semana	10 minutos
KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona	20 mg/m ²	27 mg/m ² duas vezes por semana	10 minutos
KYPROLIS mais dexametasona	20 mg/m ²	56 mg/m ² duas vezes por semana	30 minutos
	20 mg/m ²	70 mg/m ² uma vez por semana	30 minutos
KYPROLIS, daratumumabe e dexametasona	20 mg/m ²	56 mg/m ² duas vezes por semana	30 minutos
	20 mg/m ²	70 mg/m ² uma vez por semana	30 minutos

^a O tempo de infusão é consistente em todos os regimes de dose.

A dose é calculada a partir da área de superfície corpórea (ASC) do paciente. Pacientes com uma ASC maior que 2,2 m² devem receber a dose com base na ASC de 2,2 m². Não são necessários ajustes de dose para mudanças no peso corporal menores ou iguais a 20%.

KYPROLIS em monoterapia

Administração da dose duas vezes por semana (27 mg/m²)

O KYPROLIS é administrado a uma dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Se tolerado, a dose deverá ser aumentada para 27 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1. O KYPROLIS é omitido nos Dias 8 e 9 dos Ciclos 13 e posteriores. O KYPROLIS 20/27 mg/m² é administrado IV em dois dias consecutivos, toda semana, por três semanas (Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguido por um período de descanso de 12 dias (Dias 17 a 28). Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento.

Tabela 9: KYPROLIS 20/27 mg/m² em monoterapia duas vezes por semana (infusão de 10 minutos)

	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dias 22-28
KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 2 a 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dias 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-
	Ciclos 13 e posteriores									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dias 22-28
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-

^a Pré-medicação com dexametasona é necessária para cada dose de Kyprolis no Ciclo 1.

O KYPROLIS em combinação com lenalidomida e dexametasona

KYPROLIS é administrado na dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Se tolerada, a dose deve ser aumentada para 27 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1. KYPROLIS é omitido nos Dias 8 e 9 dos Ciclos 13 em diante. KYPROLIS 20/27 mg/m² é administrado por via IV em dois dias consecutivos a cada semana durante três semanas (Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguidas por um período de descanso de 12 dias (Dias 17 a 28). Cada período de 28 dias é considerado um ciclo de tratamento.

A lenalidomida é administrada como 25 mg via oral nos Dias 1-21 e a dexametasona é administrada como 40 mg via oral ou IV nos Dias 1, 8, 15 e 22 dos ciclos de 28 dias. Redução apropriada da dose inicial de lenalidomida deve ser considerada, de acordo com as recomendações da bula de lenalidomida, por exemplo, para pacientes com comprometimento renal basal. A dexametasona deve ser administrada de 30 minutos a 4 horas antes do KYPROLIS.

Tabela 10: KYPROLIS duas vezes por semana (infusão de dez minutos) em combinação com lenalidomida e dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dias 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
lenalidomida (mg)	25 mg diariamente, nos Dias 1-21										-	-
	Ciclos 2 a 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dias 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
lenalidomida (mg)	25 mg diariamente, nos Dias 1-21										-	-
	Ciclos 13 e posteriores ^a											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dias 23-28	
KYPROLIS (mg/m²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
lenalidomida (mg)	25 mg diariamente, nos Dias 1-21										-	-

^a O Kyprolis é administrado até o Ciclo 18; a lenalidomida e a dexametasona continuam a partir daí.

KYPROLIS em combinação com dexametasona

Administração duas vezes por semana da dose (56 mg/m²)

O KYPROLIS é administrado como uma dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Se tolerado, a dose deverá ser aumentada para 56 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1. O KYPROLIS 20/56 mg/m² é administrado IV em dois dias consecutivos, toda semana, durante três semanas (Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguido por um período de descanso de 12 dias (Dias 17 a 28). Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento. A dexametasona é administrada na dose de 20 mg por via oral ou intravenosa nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 dos ciclos de 28 dias. A dexametasona deve ser administrada de 30 minutos a 4 horas antes do KYPROLIS.

Tabela 11: KYPROLIS duas vezes por semanas (infusão de 30 minutos) em combinação com dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 e posterior											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

Administração uma vez por semana da dose (70 mg/m²)

KYPROLIS é administrado em uma dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 no Dia 1. Se tolerada, a dose deve ser aumentada para 70 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1. KYPROLIS 20/70 mg/m² é administrado IV uma vez por semana durante três semanas (Dias 1, 8 e 15), acompanhado por um período de 13 dias de descanso (Dias 16 a 28). Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento. A dexametasona é administrada como 40 mg via oral ou IV nos dias 1, 8, e 15 de todos os ciclos e no Dia 22 dos Ciclos 1 a 9. A dexametasona deve ser administrada de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabela 12: KYPROLIS uma vez por semana (infusão de 30 minutos) em combinação com dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 2 a 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclo 10 e posterior											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

KYPROLIS em combinação com daratumumabe mais dexametasona

Para o regime de combinação com daratumumabe mais dexametasona, administre o KYPROLIS via intravenosa uma vez por semana ou duas vezes por semana como uma infusão de 30 minutos, conforme descrito nas Tabelas 13 e 14 abaixo.

Regime de 20/70 mg/m² uma vez por semana por infusão de 30 minutos

O KYPROLIS é administrado via intravenosa como uma infusão de 30 minutos toda semana durante três semanas, seguido de um período de descanso de 13 dias, conforme mostrado na Tabela 13. Cada período de 28 dias é considerando um ciclo de tratamento. Administre o KYPROLIS a uma dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 no Dia 1. Se tolerado, aumente a dose para 70 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1 e a partir daí. A dexametasona é administrada via oral ou intravenosa a uma dose 20 mg nos Ciclos 1 e 2 nos Dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23. Nos ciclos 3-6, a dexametasona é administrada a uma dose de 20 mg nos Dias 1, 2, 15 e 16 e a uma dose de 40 mg nos Dias 8 e 22. Nos ciclos 7 e a partir dele, a dexametasona é administrada a uma dose de 20 mg nos Dias 1 e 2 e a uma dose de 40 mg nos Dias 8, 15 e 22. Para pacientes com idade >75 anos, administre 20 mg de dexametasona via oral ou intravenosa semanalmente depois da primeira semana. Administre a dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes do KYPROLIS. O daratumumabe é administrado via intravenosa a uma dose 16 mg/kg, considerando o peso corporal real, com uma dose dividida de 8 mg/kg nos Dias 1 e 2 do Ciclo 1. Administre o daratumumabe 16 mg/kg uma vez por semana nos Dias 8, 15 e 22 do Ciclo 1 e nos Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 2, depois a cada duas semanas em 4 ciclos (ciclos 3 a 6) e, então, a cada 4 semanas pelos ciclos restantes ou até a progressão da doença.

Tabela 13: KYPROLIS uma vez por semana (infusão IV de 30 minutos) em combinação com daratumumabe IV mais dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
daratumumabe (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
daratumumabe (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	20	20	-	40	-	-
daratumumabe (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 e posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
daratumumabe (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes com idade > 75 anos, administre 20 mg de dexametasona via oral ou intravenosa toda semana depois da primeira semana.

O tratamento pode ser continuado, até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Consulte as informações da bula da dexametasona e do daratumumabe para obter outras informações sobre esses produtos.

Regime de 20/56 mg/m² duas vezes por semana por infusão de 30 minutos.

O KYPROLIS é administrado via intravenosa como uma infusão de 30 minutos em dois dias consecutivos, toda semana, durante três semanas, depois de um período de descanso de 12 dias, conforme mostrado na Tabela 14. Cada período de 28 dias é considerado um ciclo de tratamento. Administre o KYPROLIS a uma dose inicial de 20 mg/m² no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Se tolerado, aumente a dose para 56 mg/m² no Dia 8 do Ciclo 1 em diante. A dexametasona 20 mg é administrada via oral ou intravenosa nos Dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 e 40 mg via oral ou intravenosa no Dia 22 de cada ciclo de 28 dias. Administre a dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes do KYPROLIS.

O daratumumabe pode ser administrado via intravenosa ou via subcutânea.

Se administrado por via intravenosa, o daratumumabe é administrado a uma dose de 16 mg/kg, considerando o peso corporal real, com uma dose dividida de 8 mg/kg no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Depois, o daratumumabe é administrado como 16 mg/kg uma vez por semana nos Dias 8, 15 e 22 do Ciclo 1 e nos Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 2, depois a cada duas semanas durante 4 Ciclos (Ciclos 3 a 6) e depois a cada 4 semanas durante os Ciclos restantes, ou até a progressão da doença.

Como alternativa, o daratumumabe pode ser administrado via subcutânea a uma dose de 1800 mg nos Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 1 e Dias 1, 8, 15 e 22 do Ciclo 2, depois a cada 2 semanas em 4 Ciclos (Ciclos 3 a 6) e depois a cada 4 semanas para os Ciclos restantes ou até a progressão da doença.

Nos dias em que mais de um desses medicamentos é administrado, a ordem de administração recomendada é a seguinte: dexametasona, medicamentos pré-infusão para daratumumabe (vide seção Medicação concomitante), carfilzomibe, daratumumabe e medicamentos pós-infusão para daratumumabe (vide seção Medicação concomitante).

Tabela 14: KYPROLIS duas vezes por semana (infusão de 30 minutos) em combinação com dexametasona e daratumumabe

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
daratumumabe (Intravenosa OU Subcutânea)												
Administração IV (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administração SC (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
daratumumabe (Intravenosa OU Subcutânea)												
Administração IV (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
Administração SC (mg)	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-	1800	-	-
	Ciclos 3 a 6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
daratumumabe (Intravenosa OU Subcutânea)												
Administração IV (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-
Administração SC (mg)	1800	-	-	-	-	-	1800	-	-	-	-	-
	Ciclos 7 e posteriores											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Dia 1	Dia 2	Dias 3-7	Dia 8	Dia 9	Dias 10-14	Dia 15	Dia 16	Dias 17-21	Dia 22	Dia 23	Dias 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
daratumumabe (Intravenosa OU Subcutânea)												
Administração IV (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administração SC (mg)	1800	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes com idade > 75 anos, administre 20 mg de dexametasona via oral ou intravenosa toda semana depois da primeira semana.

O tratamento pode ser continuado até a progressão da doença ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável. Consulte a bula do daratumumabe e da dexametasona para obter detalhes adicionais sobre a administração e medicamentos concomitantes.

Pré-medicação com dexametasona na monoterapia com KYPROLIS

Quando KYPROLIS é administrado como monoterapia, a dexametasona na dose de 4 mg por via oral ou IV deve ser administrada pelo menos 30 minutos, mas não mais do que 4 horas antes de todas as doses de KYPROLIS durante o Ciclo 1, para reduzir a incidência e a gravidade das reações infusionais, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. Administre a dexametasona como pré-medicação se esses sintomas se desenvolverem ou reaparecerem durante ciclos subsequentes.

Medicação concomitante

Considerar a necessidade de se realizar profilaxia antiviral em pacientes recebendo KYPROLIS, para diminuir o risco de reativação de herpes zoster.

A trombotoprofilaxia é recomendada em pacientes sendo tratados com KYPROLIS em combinação com daratumumabe e dexametasona, com lenalidomida e dexametasona, ou dexametasona isolada e deve ser baseada em uma avaliação dos riscos subjacentes e do estado clínico do paciente.

Em pacientes sendo tratados com Kyprolis em combinação com daratumumabe e dexametasona, devem ser administrados medicamentos pré-infusão para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão com daratumumabe.

Consulte a bula da lenalidomida e da dexametasona para informações sobre outros medicamentos concomitantes, tais como o uso de profilaxia anticoagulante e antiácida, que podem ser necessárias com estes medicamentos.

Hidratação, fluidos e monitoramento eletrolítico

Hidratação adequada é necessária antes da administração do Ciclo 1, especialmente em pacientes em alto risco de SLT ou toxicidade renal. Todos os pacientes devem ser monitorados para evidências de sobrecarga de volume, e as necessidades de fluidos deve ser individualizada para cada paciente. O volume total de fluidos pode ser ajustado conforme as indicações clínicas em pacientes com insuficiência cardíaca basal ou em risco de insuficiência cardíaca, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”. A hidratação recomendada inclui tanto ingestão por via oral (30 mL/kg/dia por 48 horas antes do Dia 1 do Ciclo 1) quanto a administração de fluidos intravenosos (250 mL a 500 mL de fluido apropriado por via intravenosa antes de cada dose no Ciclo 1). A administração de 250 mL a 500 mL adicionais de fluidos intravenosa pode ser feita conforme a necessidade, após a administração de KYPROLIS. A hidratação oral e/ou intravenosa deve continuar, conforme necessário, nos ciclos subsequentes.

Quando administrado em combinação com daratumumabe IV, a hidratação oral e/ou intravenosa não é necessária nos dias em que o daratumumabe IV é administrado.

Monitorar os níveis de potássio sérico regularmente durante o tratamento com KYPROLIS.

Modificações de dose recomendadas

As doses devem ser modificadas com base na toxicidade. As ações recomendadas e as modificações de dose estão apresentadas na Tabela 15. As reduções no nível de dose estão apresentadas na Tabela 16.

Tabela 15: Modificações de doses durante o tratamento com KYPROLIS

Toxicidade hematológica	Ação recomendada
<ul style="list-style-type: none">CAN < 0,5 x 10⁹/L (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	<ul style="list-style-type: none">Interromper dose<ul style="list-style-type: none">Se recuperar para valores ≥ 0,5 x 10⁹/L, continuar na mesma dosePara quedas subsequentes para valores < 0,5 x 10⁹/L, seguir as mesmas recomendações acima e considerar redução de 1 nível de dose quando do reinício de KYPROLIS^a
<ul style="list-style-type: none">Neutropenia febril CAN < 0,5 x 10⁹/L e uma temperatura oral > 38,5°C ou duas leituras consecutivas > 38,0°C por 2 horas	<ul style="list-style-type: none">Interromper dose<ul style="list-style-type: none">Se a CAN retornar aos valores basais e a febre se resolver, reiniciar o medicamento na mesma dose
<ul style="list-style-type: none">Plaquetas < 10 x 10⁹/L ou evidência de sangramento com trombocitopenia (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”)	<ul style="list-style-type: none">Interromper dose<ul style="list-style-type: none">Se recuperar para valores ≥ 10 x 10⁹/L e/ou o sangramento for controlado, continuar na mesma dosePara quedas subsequentes para valores < 10 x 10⁹/L, seguir as mesmas recomendações acima e considerar redução de 1 nível de dose quando do reinício de KYPROLIS^a

Toxicidade não hematológica (renal)	Ação recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica $\geq 2 \times$ o valor basal ou • Clearance de creatinina < 15 mL/min (ou redução do clearance de creatinina para $\leq 50\%$ do valor basal) ou necessidade de diálise (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper dose e continuar monitorando a função renal (creatinina sérica ou clearance de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> o Se atribuível a KYPROLIS, reiniciar quando a função renal recuperar-se para 25% do basal; iniciar com redução de 1 nível de dose^a o Se não atribuível a KYPROLIS, a administração pode ser reiniciada a critério do médico • Se tolerada, a dose reduzida pode ser aumentada para a dose prévia a critério do médico • Para pacientes em diálise recebendo KYPROLIS, a dose deve ser administrada após o procedimento da diálise
Outras toxicidades não hematológicas	Ação recomendada
<ul style="list-style-type: none"> • Todas as outras toxicidades não hematológicas Grau 3 ou 4 (vide “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper até resolução ou retorno ao basal • Considerar o reinício do próximo tratamento com redução de 1 nível de dose^a • Se tolerada, a dose reduzida pode ser aumentada para a dose prévia a critério do médico

CAN = contagem absoluta de neutrófilos

^a Vide Tabela 8 para reduções de dose.

Tabela 16: Reduções das doses de KYPROLIS

Regime	Dose	Primeira redução de dose	Segunda redução de dose	Terceira redução de dose
Monoterapia	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ^{2a}	—
KYPROLIS, dexametasona e daratumumabe	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²
KYPROLIS mais dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}
	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²

Nota: Os tempos de infusão devem permanecer inalterados durante as reduções de dose.

^a Se os sintomas não se resolverem, o tratamento com KYPROLIS deverá ser descontinuado.

Reconstituição e preparo da administração intravenosa

A solução reconstituída contém carfilzomibe na concentração de 2 mg/mL. Leia as instruções completas de preparo antes da reconstituição.

1. Remova o frasco-ampola da geladeira apenas imediatamente antes de usar.
2. Calcule a dose (mg/m²) e o número de frascos-ampolas de KYPROLIS necessários usando a ASC basal do paciente. Pacientes com uma ASC maior que 2,2 m² devem receber uma dose baseada na ASC de 2,2 m². Ajustes de dose não precisam ser feitos para alterações ponderais $\leq 20\%$.
3. Use apenas agulha de 21 gauges ou com gauge superior (diâmetro externo da agulha de 0,8 mm ou menor) para reconstituir asépticamente cada frasco-ampola injetando lentamente **29 mL** de água estéril (para frasco de 60 mg) através da tampa e direcionando a solução para a PAREDE INTERNA DO FRASCO-AMPOLA, para minimizar a formação de bolhas. Não reconstituir KYPROLIS com solução salina normal.
4. Movimento em círculos ou inverta lentamente o frasco-ampola por aproximadamente 1 minuto, ou até completa dissolução. **NÃO AGITE**. Se houver formação de bolhas, deixe a solução descansar no frasco-ampola até que as bolhas desapareçam (aproximadamente 5 minutos) e a solução fique clara.
5. Inspeção visualmente para verificar se há a presença de partículas ou alterações na coloração antes da administração. O produto reconstituído deve ser uma solução clara, transparente a levemente amarelada e não deve ser administrado caso se observem partículas ou alterações na coloração.
6. Descarte qualquer material deixado no frasco-ampola.
7. KYPROLIS pode ser administrado diretamente por infusão IV ou optar por administrar em uma bolsa para infusão IV. Não administrar como *bolus* IV.
8. Quando a administração for realizada em bolsa para infusão IV utilizar somente agulha de 21 gauges ou com gauge superior (diâmetro externo da agulha de 0,8 mm ou menor) para retirar a dose calculada do frasco-ampola e diluir em uma bolsa para infusão IV de 50 ou 100 mL contendo glicose 5% para injeção. Não diluir KYPROLIS em solução salina normal.

Populações especiais

Insuficiência renal – Pacientes com insuficiência renal moderada a grave foram incluídos nos estudos de combinação de KYPROLIS e dexametasona, porém foram excluídos dos estudos de combinação de KYPROLIS com lenalidomida. Desta forma, existem dados limitados para KYPROLIS em combinação com lenalidomida e dexametasona em pacientes com clearance de creatinina (CrCl < 50 mL/min). Redução apropriada da dose para dose inicial de lenalidomida em pacientes com insuficiência renal de base pode ser considerada de acordo com as recomendações da bula de lenalidomida.

Não há ajuste de dose inicial recomendado para KYPROLIS para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave ou para pacientes em diálise crônica baseado em dados de farmacocinética disponíveis (vide “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”). Entretanto, em

estudos clínicos de fase 3 a incidência de eventos adversos de insuficiência renal aguda foi maior em pacientes com *clearance* de creatinina de base menores do que entre os pacientes com maior *clearance* de creatinina de base.

A função renal deve ser avaliada no início do tratamento e monitorada ao menos uma vez ao mês ou de acordo com os guias de práticas médicas, particularmente em pacientes com *clearance* de creatinina de base menores (CrCL < 30 mL/min). Modificações de dose apropriadas baseadas na toxicidade devem ser realizadas (vide Tabela 11). Há dados limitados de segurança e eficácia em pacientes com *clearance* de creatinina de base < 30 mL/min.

Como o *clearance* da concentração de KYPROLIS com a diálise não foi estudado, o produto deve ser administrado após o procedimento de diálise.

Insuficiência hepática – Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave foram excluídos dos estudos de KYPROLIS em combinação tanto com lenalidomida e dexametasona quanto com dexametasona isolada.

A farmacocinética de KYPROLIS não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave. Não há ajuste de dose inicial recomendado para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada baseado nos dados de farmacocinética disponíveis. Entretanto, a incidência maior de pacientes com função hepática anormal, eventos adversos \geq grau 3 e eventos adversos graves foram reportados em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada de base comparada com pacientes com função hepática normal (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”). As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser avaliadas no início do tratamento e monitorados mensalmente durante o tratamento com carfilzomibe, independentemente dos valores iniciais, e devem ser feitas modificações de dose adequadas com base na toxicidade (vide Tabela 11). Deve ser dada especial atenção aos pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, tendo em vista os dados de segurança e eficácia muito limitados sobre essa população.

População idosa – Em geral, a incidência de certos eventos adversos (incluindo insuficiência cardíaca) nos estudos clínicos foi maior em pacientes \geq 75 anos de idade em comparação aos pacientes < 75 anos de idade (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

População pediátrica – A segurança e a eficácia de KYPROLIS não foram estabelecidas em pacientes pediátricos. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Administre por via IV como uma infusão de 10 ou de 30 minutos, dependendo do regime de dose de KYPROLIS (vide Tabela 3).

KYPROLIS não deve ser administrado como um *bolus* IV.

O equipo e o cateter de administração IV devem ser lavados com solução salina ou com solução de glicose 5% imediatamente antes e após a administração de KYPROLIS.

Não misture ou administre KYPROLIS com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas que ocorreram durante o tratamento com KYPROLIS incluem: insuficiência cardíaca; infarto do miocárdio, parada cardíaca, isquemia miocárdica, doença pulmonar intersticial, pneumonite, síndrome da angústia respiratória aguda, insuficiência respiratória aguda; hipertensão pulmonar; dispneia; hipertensão, incluindo crises hipertensivas; insuficiência renal aguda; síndrome de lise tumoral; reações relacionadas à infusão; hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, hemorragia pulmonar; trombocitopenia, insuficiência hepática; reativação do vírus da hepatite B, SEPR e microangiografia trombótica. Em estudos clínicos com KYPROLIS, toxicidade cardíaca e dispneia ocorreram tipicamente no início da terapia com KYPROLIS (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). As reações adversas mais comuns (ocorrendo em > 20% dos indivíduos) foram: anemia, trombocitopenia, neutropenia, náusea, diarreia, fadiga, pirexia, infecção do trato respiratório, dispneia e tosse.

Combinação com dexametasona e daratumumabe

No estudo CANDOR, em que KYPROLIS 20/56 mg/m² duas vezes por semana foi administrado nos dois braços, mortes devido a eventos adversos em até 30 dias depois da última dose de qualquer tratamento do estudo ocorreram em 30/308 dos pacientes (10%) no grupo KdD, comparado com 8/153 (5%) pacientes no grupo Kd. A causa mais comum de morte entre os pacientes nos dois grupos (KdD comparado a Kd) foi infecção 14 (5%) versus 4 (3%). O risco de eventos adversos fatais emergentes ao tratamento foi maior entre os pacientes \geq 65 anos de idade, veja **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – População Geriátrica**. Eventos adversos sérios foram relatados em 56% dos pacientes no braço KdD e em 46% dos pacientes no braço Kd. Os eventos adversos sérios mais comuns reportados no grupo KdD, se comparado ao grupo Kd foram anemia (2% ante 1%), diarreia (2% ante 0%), pirexia (4% ante 2%), pneumonia (12% ante 9%), influenza (4% ante 1%), sepse (4% ante 1%) e bronquite (2% ante 0%). Eventos adversos de grau \geq 3 ocorreram em 82% dos pacientes no grupo KdD, comparado a 74% no grupo Kd. Os eventos adversos de grau \geq 3 mais frequentemente reportados (ocorrendo \geq 10% dos participantes em qualquer um dos grupos de tratamento [KdD, Kd]) incluíram trombocitopenia (24%, 16%), hipertensão (18%, 13%), anemia (17%, 14%) e pneumonia (13%, 9%). A descontinuação do tratamento do estudo devido a quaisquer eventos adversos ocorreu em 22% dos pacientes no grupo KdD, ante 25% no grupo Kd.

Tabela 17: Resumo de incidência, nos pacientes, de eventos adversos decorrentes do tratamento (na população de segurança dos grupos Kd e KdD)

	Kd (N = 153) n (%)	KdD (N = 308) n (%)
Todos os eventos adversos decorrentes do tratamento	147 (96,1)	306 (99,4)
Grau ≥ 3	113 (73,9)	253 (82,1)
Eventos adversos sérios	70 (45,8)	173 (56,2)
Eventos adversos fatais	8 (5,2)	30 (9,7)

K = KYPROLIS, d = dexametasona, D = daratumumabe

Eventos adversos decorrentes do tratamento são definidos como qualquer evento adverso com início depois da administração da primeira dose e em até 30 dias depois da última dose de qualquer produto em investigação. Os eventos adversos são codificados usando MedDRA (versão 22.0) e classificados usando NCI-CTCAE (versão 4.03).

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas estão apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência (Tabela 18).

As categorias de frequência foram determinadas pela taxa de incidência bruta relatada para cada reação adversa em uma base de dados dos estudos clínicos agrupados (n = 3.878). Em cada categoria de classe de sistema de órgão e frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

Tabela 18: Resumo das Reações Adversas

Sistema Órgão Classe MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Infecções e infestações	Pneumonia Infecção do trato respiratório Bronquite	Sepsis Infecção pulmonar Influenza Herpes zoster* Infecção do trato urinário Gastroenterite Infecção viral Nasofaringite Rinite	Choque séptico Colite <i>Clostridium difficile</i> Infecção por citomegalovírus Reativação do vírus da Hepatite B	
Desordens do sistema imunológico			Hipersensibilidade à droga	
Desordens do sangue e sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril	Púrpura trombocitopênica trombótica	Síndrome hemolítico urêmica Microangiopatia trombótica
Metabolismo e desordens nutricionais	Hipocalcemia Redução do apetite	Desidratação Hipercalcemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipopofatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglicemia	Síndrome da lise tumoral	
Desordens psiquiátricas	Insônia	Ansiedade Confusão		
Desordens do sistema nervoso	Tontura Neuropatia periférica Cefaleia	Parestesia Hipoestesia	Hemorragia intracraniana Acidente cerebrovascular Síndrome da encefalopatia posterior reversível	
Desordens oculares		Catarata Visão embaçada		
Desordens do ouvido e do labirinto		Zumbido		

Sistema Órgão Classe MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 a < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Desordens cardíacas		Insuficiência cardíaca Infarto do miocárdio Fibrilação atrial Taquicardia Palpitações	Parada cardíaca Isquemia miocárdica Redução da fração de ejeção Derrame do pericárdio Cardiomiopatia Pericardite	
Desordens vasculares	Hipertensão	Trombose venosa profunda Hipotensão Ondas de calor	Crise hipertensiva Hemorragia	Emergência hipertensiva
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais	Dispneia Tosse	Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxe Dor orofaríngea Disfonia Sibilo Hipertensão pulmonar	Síndrome da angústia respiratória aguda Insuficiência respiratória aguda Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial Pneumonite	
Desordens gastrointestinais	Vômitos Diarreia Constipação Náusea	Dor abdominal Dyspepsia Dor de dente	Hemorragia gastrointestinal Perfuração gastrointestinal Obstrução intestinal Pancreatite aguda	
Desordens hepatobiliares		Elevação da alanina aminotransferase Elevação da aspartato aminotransferase Elevação da gama-glutamilttransferase Hiperbilirrubinemia	Insuficiência hepática Colestase	
Desordens da pele e tecido subcutâneo		Erupção cutânea Prurido Eritema Hiperidrose		Angioedema
Desordens do tecido conjuntivo e musculoesquelético	Dor nas costas Artralgia Dor nas extremidades Espasmos musculares	Dor musculoesquelética Dor no peito Dor óssea Mialgia Fraqueza muscular		
Desordens renais e urinárias	Elevação da creatinina	Insuficiência renal aguda Insuficiência renal Comprometimento renal Redução do <i>clearance</i> de creatinina		
Desordens gerais e condições no sítio de administração	Pirexia Edema periférico Astenia Fadiga	Dor no peito Dor Reação no sítio de infusão Doença como Influenza Mal-estar Calafrios	Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos	
Investigações		Elevação da proteína C reativa Elevação do ácido úrico		
Lesão, envenenamento e complicações procedimentais		Reações relacionadas à infusão		

* Frequência calculada baseada em dados de estudos clínicos nos quais a maioria dos pacientes realizaram profilaxia.

Relato de suspeita de reações adversas

O relato de suspeita de reações adversas após autorização do produto clínico é importante. Isso permite continuar o monitoramento do equilíbrio de risco/benefício do medicamento.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova indicação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Informe, também, a empresa através do seu Serviço de Atendimento.

10. SUPERDOSE

Início agudo de calafrios, hipotensão, insuficiência renal, trombocitopenia e linfopenia foi relatado após uma dose de 200 mg de KYPROLIS administrada erroneamente.

Não existe um antídoto específico conhecido para ser usado em caso de superdose de carfilzomibe. Em caso de superdose, o paciente deve ser monitorado especificamente para os efeitos colaterais e/ou reações adversas listadas em “REAÇÕES ADVERSAS”.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.0244.0010

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Patheon Manufacturing Services LLC
Greenville – Estados Unidos da América

Ou

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin- Irlanda

0800 264 0800

SAC
sacbrasil@amgen.com



KYP_SOL_VPS_16-1

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 3; 4; 6; 8; Dizeres Legais VPS: 2; 4; 5; 9; Dizeres Legais	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
28/04/2023	0431064/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
11/04/2023	0363946/23-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/08/2021	3362925/21-1	11118 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	27/03/2023	VPS: 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
01/10/2021	3879047/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Dizeres Legais VPS: Dizeres Legais	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
11/06/2021	2255990/21-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/06/2021	2255990/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2021	VPS: 2,5 e 9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
13/05/2021	1850918/21-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/02/2020	0538898/20-8	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	10/05/2021	VP: 2, 8 VPS: 1, 2, 8, 9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
02/02/2021	0431528/21-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2019	2324215/19-9	10705 - RPF/Sumário - Primeiros cinco anos de registro de nova entidade molecular - Medicamento Novo	27/01/2021	VP: 4 VPS: 5 SAT 2021017930	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
23/10/2020	3687370/20-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 8 VPS: 9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS

05/12/2019	3361421/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3219693/19-8	11129 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem secundária do medicamento	22/11/2019	VP: 8 VPS: 5 e 9 Dizeres Legais	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
14/11/2019	3144483/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/12/2018	1192968/18-5	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do Prazo de Validade do Medicamento	16/09/2019	VPS: 7	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
11/02/2019	0127874/19-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1130756/18-1	11118-RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de posologia	04/02/2019	Dizeres Legais VP:6,8 VPS:2,3,6,7,8,9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
04/12/2018	1140355/18-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/07/2016	2072748/16-8	10135 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária	19/09/2016	Dizeres legais	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
28/06/2018	0516555/18-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP:4 VPS:5	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
07/02/2018	0099295/18-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/08/2016	2169162/16-2	1449 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	22/01/2018	Composição VP:1,4,5,6,8 VPS:1,2,3,5,7,8,9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
12/12/2017	2274432/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP:4,6,8 VPS:2,5,8,9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
31/08/2017	1850859/17-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP:8 VPS:9	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS
04/11/2016	2452705/16-0	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2015	0798993/15-8	Medicamento Novo – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	13/06/2016	VP: Todos VPS: Todos	VP/VPS	60 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS