

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:

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

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KYPROLIS em combinação com lenalidomida e dexametasona ou dexametasona isolada é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam de um a três tratamentos prévios.

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 incluam 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)

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 SLP, 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, max) ^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

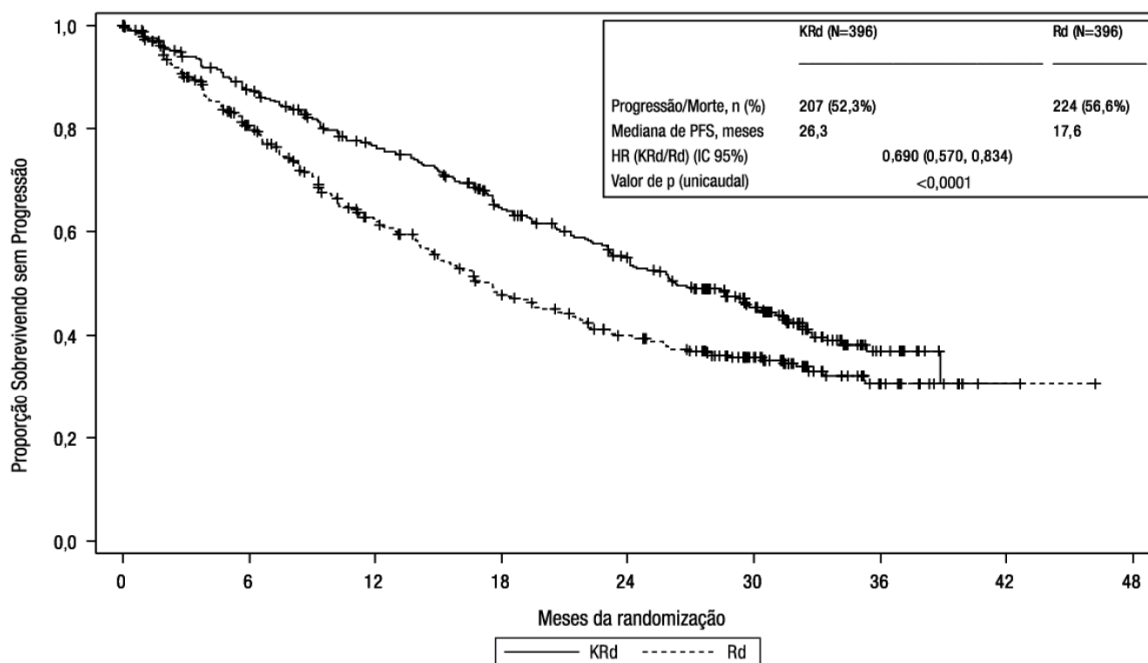
TBC = taxa de benefício clínico; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DBC = duração do benefício clínico; TCD = taxa de controle da doença; DR = duração da resposta; EBMT = *European Blood and Marrow Transplantation*; HR = *hazard ratio*; IMWG = *International Myeloma Working Group*; 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 significante.

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

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



Número de Indivíduos sob Risco:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48
KRd	396	332	279	222	179	112	24	1	
Rd	396	287	206	151	117	72	18	1	

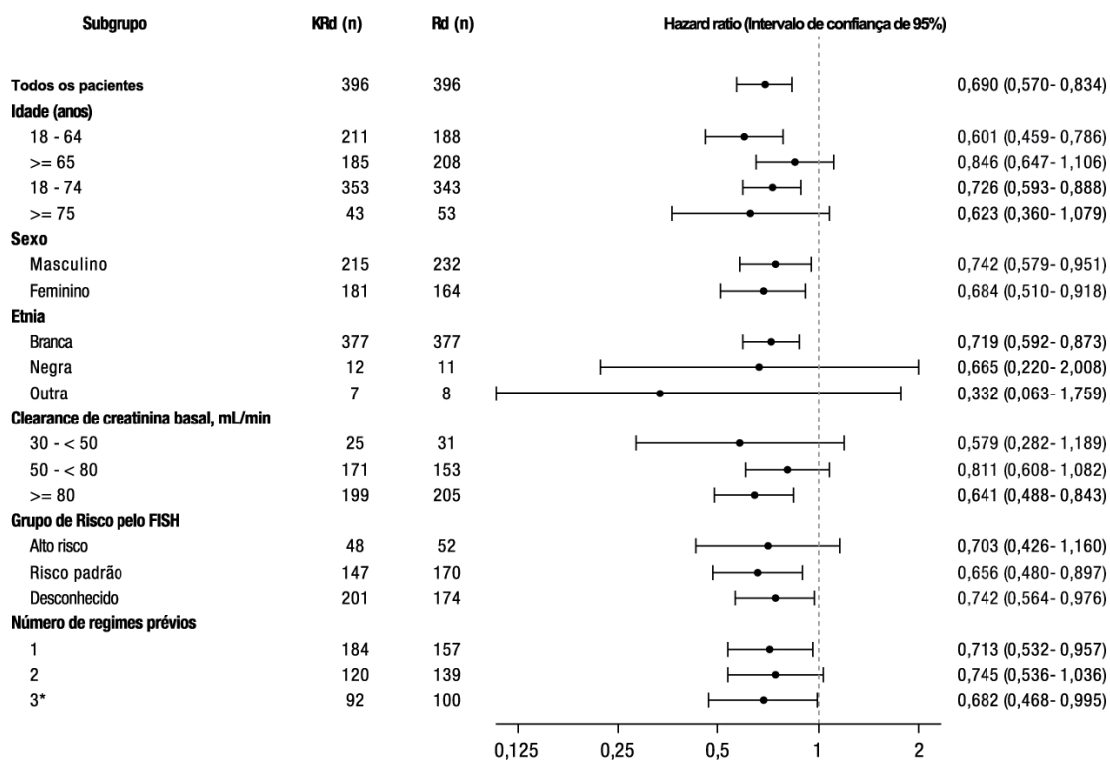
GRH0141 v2

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.

^a Estudo PX-171-009

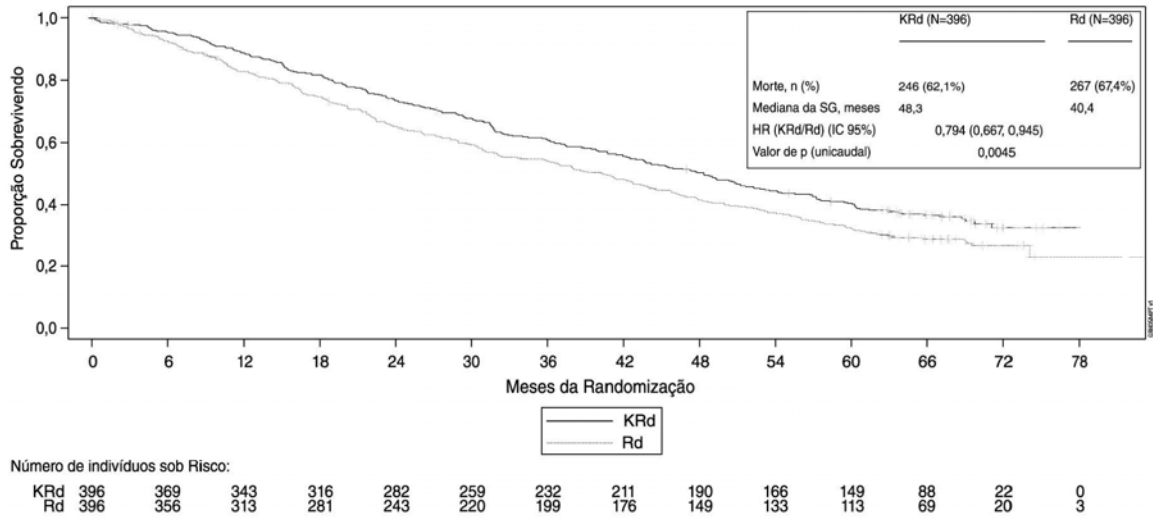
Figura 2: Análises de subgrupo da sobrevida livre de progressão determinada por um Comitê de Revisão Independente (subgrupos selecionados)
População com intenção de tratamento



GRH0140 v2

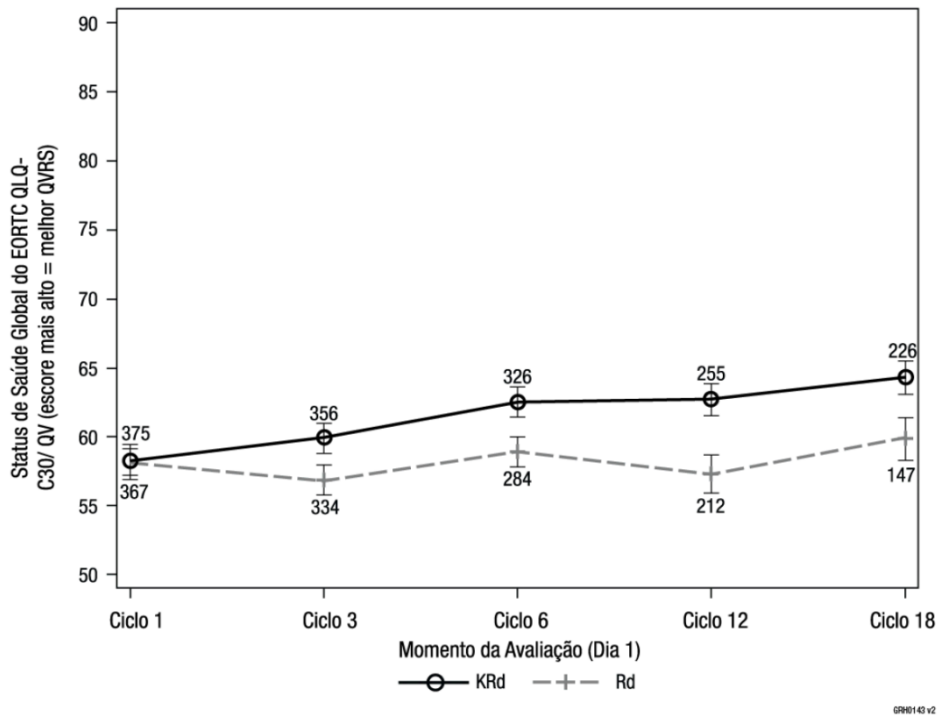
KRd = KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona; *FISH* = hibridização fluorescente *in situ*; Rd = lenalidomida e dexametasona
 * Incluindo 2 pacientes com 4 regimes anteriores.

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



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



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).

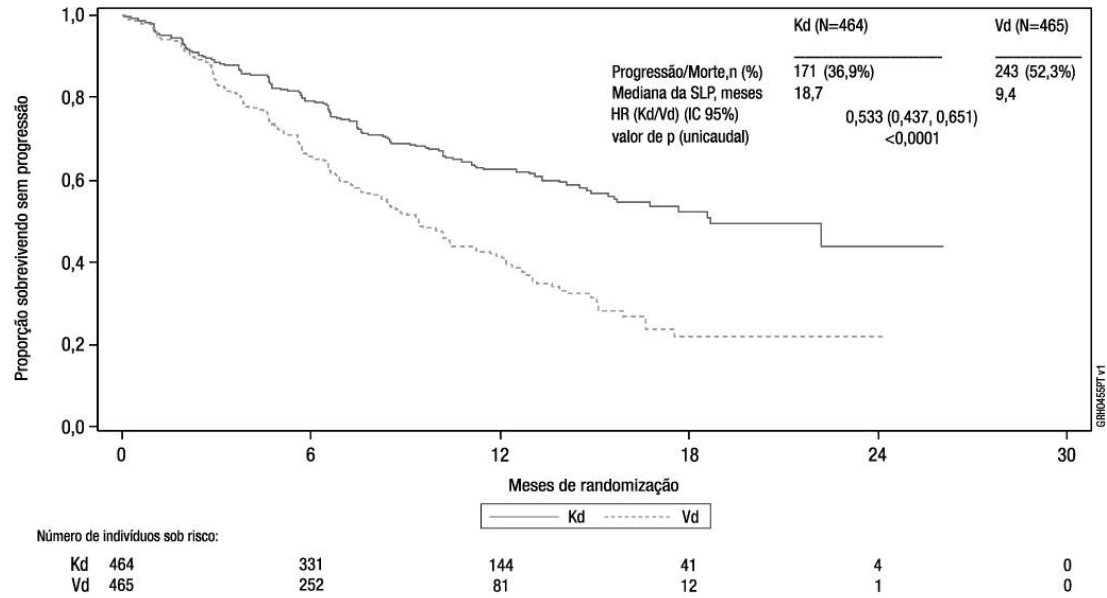
KYPROLIS em combinação com dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo (recidivado)

A segurança e a eficácia de KYPROLIS foram avaliadas em um estudo de Fase 3, randomizado, aberto e multicêntrico de KYPROLIS mais dexametasona (Kd) versus bortezomibe mais dexametasona (Vd). 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.

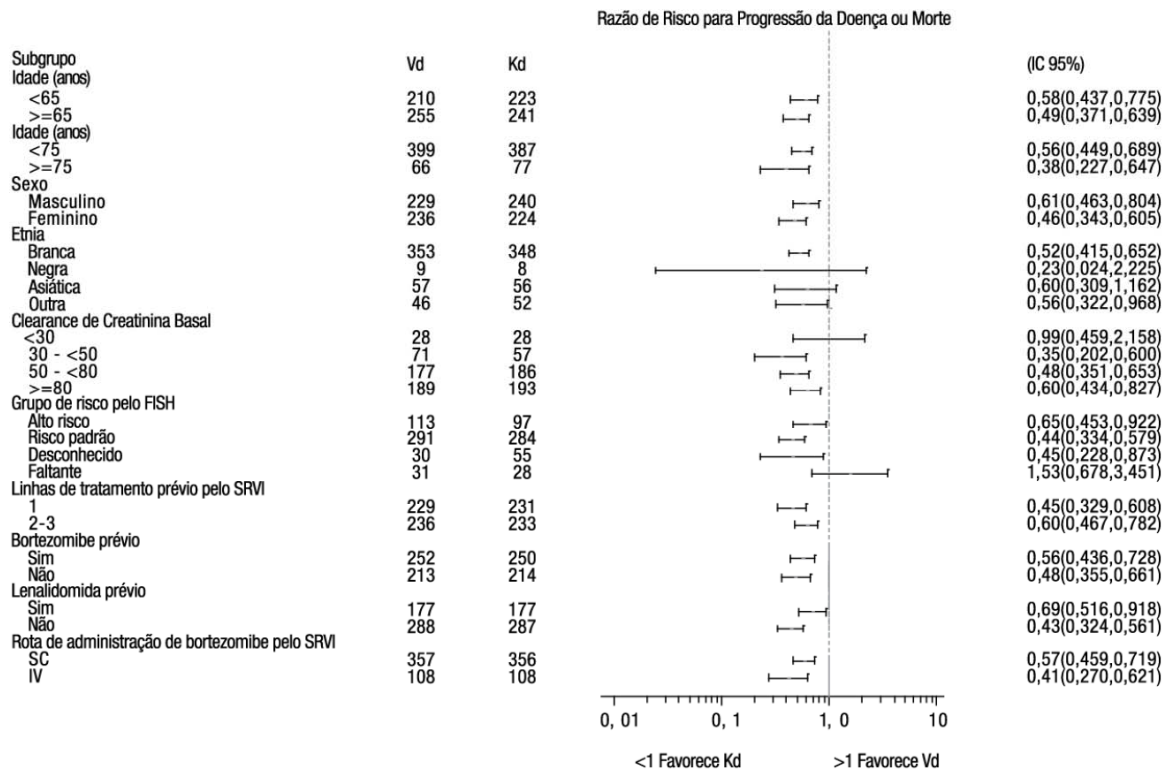
O desfecho primário do estudo foi a SLP determinada por um Comitê de Revisão Independente (IRC) usando os critérios de resposta do *International Myeloma Working Group (IMWG)*. O estudo mostrou melhora significativa na SLP para os pacientes do braço Kd em relação aos do braço Vd (HR: 0,53, IC 95%: 0,44;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



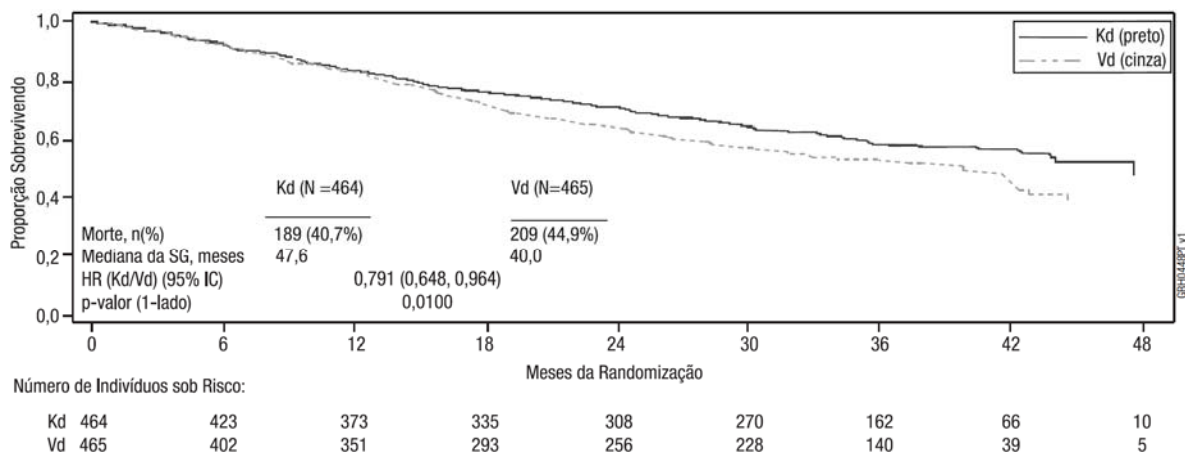
IC = intervalo de confiança; *FISH* = hibridização fluorescente *in situ*; IV = intravenoso; SRVI = sistema de resposta de voz interativo; SC = subcutâneo

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

A análise de OS 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



IC = intervalo de confiança; HR = *hazard ratio*; Kd = KYPROLIS mais dexametasona; SG = sobrevida global; Vd = bortezumibe mais dexametasona

^a Estudo 2011-003

No momento da análise de SG pré-planejada, a incidência de eventos de neuropatia periférica Grau \geq 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 = bortezumibe 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.

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 bortezumibe 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, dispneia, 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.

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 proteassomal epoxiketona 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 \geq 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 \geq 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

A C_{máx} e a área sob a curva (AUC) após uma infusão IV de 2 a 10 minutos da dose de 27 mg/m² foram de 4.232 ng/mL e 379 ng•hr/mL, respectivamente. Após doses repetidas de 15 e 20 mg/m² de carfilzomibe, a exposição sistêmica (AUC) e a meia-vida foram similares às dos Dias 1 e 15 ou 16 do Ciclo 1, sugerindo que não houve acúmulo sistêmico de carfilzomibe. Nas doses entre 20 e 56 mg/m², houve um aumento dose-dependente na exposição. Uma infusão de 30 minutos resultou em uma meia-vida e em uma AUC semelhantes, mas em uma C_{máx} 2 a 3 vezes menor em comparação àquela observada com uma infusão de 2 a 10 minutos na mesma dose. Após uma infusão de 30 minutos na dose de 56 mg/m², a AUC (948 ng•hr/mL) foi aproximadamente 2 vezes aquela observada com a dose de 27 mg/m², e a C_{máx} (2.079 ng/mL) foi mais baixa em comparação à dose de 27 mg/m² na infusão de 2 a 10 minutos.

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 $\geq 15 \text{ mg/m}^2$, 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.

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). 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.

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 foi relatada em pacientes tratados com KYPROLIS e alguns dos 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 um *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. Os 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.

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.

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 dispneia (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, pacientes femininas com potencial reprodutivo tratadas com KYPROLIS e/ou seus parceiros devem usar métodos contraceptivos efetivos ou absterem-se de atividade sexual durante e até 30 dias após o tratamento com KYPROLIS. Pacientes masculinos tratados com KYPROLIS e/ou suas parceiras (com potencial de engravidar) devem usar métodos contraceptivos efetivos ou absterem-se de atividade sexual enquanto tratadas com KYPROLIS e por 90 dias após o tratamento. 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.

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.

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**”.

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.

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: 24 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

KYPROLIS 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 dose é calculada a partir da área de superfície corpórea (ASC) do paciente no início do tratamento. 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, um pó liofilizado para solução injetável, 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 em monoterapia, ou em combinação com lenalidomida e dexametasona, ou para uma dose máxima de 56 mg/m² na terapia combinada com dexametasona isolada.

KYPROLIS é administrado por infusão intravenosa. As doses de 20/27 mg/m² são administradas em 10 minutos. As doses de 20/56 mg/m² devem ser administradas em 30 minutos (vide Tabela 3). O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Tabela 3: 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	10 minutos
KYPROLIS, lenalidomida e dexametasona	20 mg/m ²	27 mg/m ²	10 minutos
KYPROLIS mais dexametasona	20 mg/m ²	56 mg/m ²	30 minutos

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

KYPROLIS em combinação com lenalidomida e dexametasona

Quando administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, KYPROLIS é omitido nos Dias 8 e 9 dos Ciclos 13 em diante. A lenalidomida é administrada na dose de 25 mg por via oral nos Dias 1–21 e a dexametasona é administrada na dose de 40 mg por via oral ou intravenosa 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 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Descontinuar o KYPROLIS depois de 18 ciclos, uma vez que os dados sobre tolerabilidade e toxicidade do carfilzomibe acima dos 18 ciclos são limitados.

Tabela 4: KYPROLIS em combinação com lenalidomida e dexametasona^a

	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^b (mg/m²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-
dexametasona^c (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-
lenalidomida^d (mg)	25 diariamente									-	-
	Ciclos 2-12										
	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 diariamente									-	-
	Ciclos 13 e seguintes										
	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 diariamente									-	-

^a O tempo de infusão é de 10 minutos e permanece consistente ao longo do regime

^b IV

^c IV ou oral

^d oral

KYPROLIS em combinação com dexametasona isolada

Quando KYPROLIS é combinado com dexametasona isolada, 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 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabela 5: KYPROLIS em combinação com dexametasona isolada^a

	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 ^b (mg/m ²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
dexametasona ^c (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
	Ciclo 2 e todos os ciclos subsequentes											
	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	-	20	20	-

^a O tempo de infusão é de 30 minutos e permanece consistente ao longo do regime

^b IV

^c IV ou oral

KYPROLIS monoterapia

Quando administrado em monoterapia, KYPROLIS é omitido nos Dias 8 e 9 do Ciclo 13 em diante.

Tabela 6: KYPROLIS monoterapia^{ab}

	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 ^c (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	
	Ciclos 2-12										
	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 seguintes										
	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 É necessária pré-medicação com dexametasona em cada dose de KYPROLIS no Ciclo 1 (vide “Pré-medicação com dexametasona na monoterapia com KYPROLIS”)

^b O tempo de infusão é de 10 minutos e permanece consistente ao longo do regime

^c IV ou oral

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. 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.

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 7. Os níveis de redução de dose estão mostrados na **Error! Reference source not found.**la 8.

Tabela 7: 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 doseSe 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 ≥ 2 x o valor basal ouClearance de creatinina < 15 mL/min (ou redução do clearance de creatinina para ≤ 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">Se atribuível a KYPROLIS, reiniciar quando a função renal recuperar-se para 25% do basal; iniciar com redução de 1 nível de dose^aSe não atribuível a KYPROLIS, a administração pode ser reiniciada a critério do médicoSe tolerada, a dose reduzida pode ser aumentada para a dose prévia a critério do médicoPara 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 basalConsiderar o reinício do próximo tratamento com redução de 1 nível de dose^aSe tolerada, a dose reduzida pode ser aumentada para a dose prévia a critério do médico

CAN = contagem absoluta de neutrófilos
^a Vide Tabela **Error! Reference source not found.**8 para reduções de dose.

Tabela 8: 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 mais dexametasona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ^{2a}

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.

- Remova o frasco-ampola da geladeira apenas imediatamente antes de usar.
- 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 ≤ 20%.

3. Use apenas agulha de 21 gauges ou com gauge superior (diâmetro externo da agulha de 0,8 mm ou menor) para reconstituir assepticamente 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.
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 e transparente, 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.

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 7). 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 7). Deve ser dada especial atenção aos pacientes com insuficiência hepática moderada e 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; 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.

Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas estão apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência (Tabela 9).

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 = 2.944). Em cada categoria de classe de sistema de órgão e frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

Tabela 9: 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	Sepsis Infecção pulmonar Influenza Infecção do trato urinário Bronquite Gastroenterite Infecção viral Nasofaringite Rinite	Colite <i>Clostridium difficile</i>	
Desordens do sistema imunológico			Hipersensibilidade à droga	
Desordens do sangue e sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia	Neutropenia febril	Síndrome hemolítico urêmica	Púrpura trombocitopênica trombótica Microangiopatia trombótica
Metabolismo e desordens nutricionais	Hipocalemia Hiperglicemia Redução do apetite	Desidratação Hipercalemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipopofatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia	Síndrome da lise tumoral	
Desordens psiquiátricas	Insônia	Ansiedade		
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		
Desordens cardíacas		Insuficiência cardíaca Fibrilação atrial Taquicardia Infarto do miocárdio Redução da fração de ejeção Palpitações	Parada cardíaca Isquemia miocárdica Pericardite Derrame do pericárdio	
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 Dor abdominal Náusea	Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dor de dente	Perfuração gastrointestinal	

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 hepatobiliares		Elevação da alanina aminotransferase Elevação da aspartato aminotransferase Elevação da gama-glutamyltransferase Hiperbilirrubinemia	Insuficiência hepática Colestase	
Desordens da pele e tecido subcutâneo		Erupção cutânea Prurido Eritema Hiperidrose		
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 Fatiga Calafrios	Dor no peito Dor Reação no sítio de infusão Doença como Influenza Mal-estar	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		

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e isquemia miocárdica – Nos estudos clínicos com KYPROLIS, insuficiência cardíaca foi reportada em aproximadamente 7% dos pacientes (< 5% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥ 3), infarto do miocárdio foi reportado em aproximadamente 2% dos pacientes (< 1,5% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥ 3 e isquemia miocárdica foi reportada em aproximadamente 1% dos pacientes (< 1% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥ 3). Esses eventos ocorreram precocemente no curso da terapia com KYPROLIS (< 5 ciclos). Para o manejo clínico das desordens cardíacas durante o tratamento com KYPROLIS, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Dispneia – Dispneia foi relatada em aproximadamente 30% dos indivíduos nos estudos clínicos com KYPROLIS. A maioria das reações adversas de dispneia não foi grave (< 5% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥ 3), resolveu-se, raramente resultou em descontinuação do tratamento e teve um início precoce no curso dos estudos (< 3 ciclos). Para o manejo clínico da dispneia durante o tratamento com KYPROLIS, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Hipertensão, incluindo crises hipertensivas – Crises hipertensivas (urgência ou emergência hipertensiva) ocorreram após a administração de KYPROLIS. Alguns desses eventos foram fatais. Nos estudos clínicos, eventos adversos de hipertensão arterial ocorreram em aproximadamente 20% dos indivíduos e aproximadamente 7% dos pacientes apresentaram eventos de hipertensão grau ≥ 3, mas crises hipertensivas ocorreram em < 0,5% dos indivíduos. A incidência de eventos adversos de hipertensão foi similar entre aqueles com e sem antecedentes de hipertensão arterial. Para o manejo clínico da hipertensão durante o tratamento com KYPROLIS, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Trombocitopenia – Trombocitopenia foi relatada em aproximadamente 34% dos indivíduos nos estudos clínicos com KYPROLIS e aproximadamente 20% dos pacientes apresentaram eventos grau ≥ 3. KYPROLIS causa trombocitopenia por promover a inibição do brotamento das plaquetas a partir megacariócitos, resultando em uma trombocitopenia cíclica clássica com o nadir da contagem de plaquetas ocorrendo no dia 8 ou 15 de cada ciclo de 28 dias e geralmente associada com recuperação aos valores basais até o início do próximo ciclo. Para o manejo clínico da trombocitopenia durante o tratamento com KYPROLIS, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Eventos tromboembólicos venosos – Casos de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar com resultados fatais, foram relatados em pacientes que receberam KYPROLIS (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A incidência geral de eventos tromboembólicos venosos foi maior no braço KYPROLIS de um estudo de fase 3, 2011 003. Neste estudo, a incidência de eventos tromboembólicos venosos foi 12,5% no braço Kd e 3,3% no braço bortezomibe mais dexametasona (Vd). Eventos tromboembólicos venosos Grau ≥ 3 foram relatados em 3,5% dos pacientes no braço Kd e 1,8% de pacientes no braço Vd.

Insuficiência hepática – Casos de insuficiência hepática, incluindo casos fatais, foram relatados em < 1% dos pacientes nos estudos clínicos com KYPROLIS. Para o manejo clínico da toxicidade hepática durante o tratamento com KYPROLIS, vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Neuropatia periférica – Em um estudo randomizado, aberto, multicêntrico de pacientes recebendo KYPROLIS 20/56 mg/m² por infusão de 30 minutos em combinação com dexametasona (Kd, n = 464) *versus* bortezomibe e dexametasona (Vd, n = 465), casos de neuropatia periférica grau 2 e maior foram relatados em 7% dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado no braço Kd, em comparação com 35% no braço Vd no momento da análise de SG pré-planejada.

Outras populações especiais

Pacientes idosos (≥ 75 anos) – De modo geral, a incidência de pacientes de determinados eventos adversos (incluindo arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”), dispnéia, leucopenia e trombocitopenia) em estudos clínicos com KYPROLIS foi maior para pacientes que tinham ≥ 75 anos de idade em comparação com pacientes que tinham < 75 de idade.

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.

Aviso: Esse produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e a segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevistos ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/servicos/notivisa>, ou para a Vigilância Estadual ou Municipal. Informe, também, à 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 MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

MS 1.0244.0010

Farm. Resp.: Monica Carolina Dantas Pedrazzi – CRF-SP 30.103

Importado por:

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

Rua Patrícia Lucia de Souza, 146.

Taboão da Serra – SP

CNPJ: 18.774.815/0001-93

Fabricado por:

Patheon Manufacturing Services LLC

Greenville – Estados Unidos da América

Ou

Baxter Oncology GmbH

Halle/Westfalen – Alemanha

Embalado por:

Sharp Corporation

Allentown – Estados Unidos da América

0800 264 0800

SAC

sacbrasil@amgen.com

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/01/2018.



KYP_SOL_VPS_02-2