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.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

KYPROLIS é indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam de um a três tratamentos prévios, em combinação com dexametasona.

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.

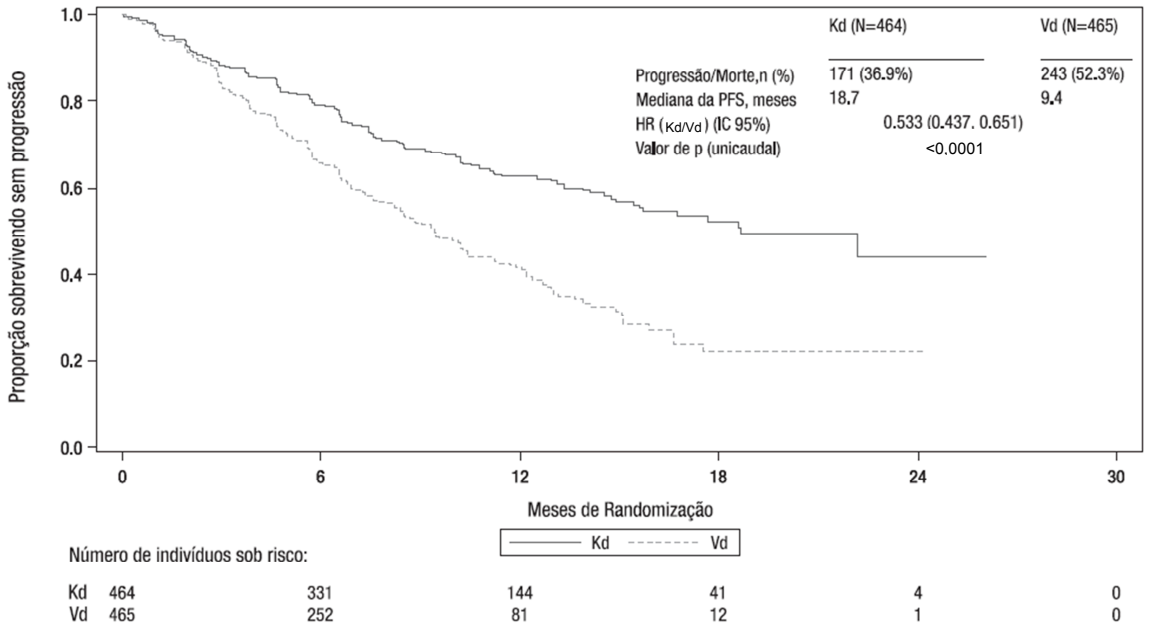
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resumo das Informações de Eficácia Clínica

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, em regime 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 resposta parcial (RP) em todos os regimes anteriores: *clearance* de creatinina < 15 mL/min; transaminase hepática ≥ 3 limite superior normal (*ULN*); ou fração de ejeção ventricular esquerda < 40% ou outras condições cardiácas significativas. Este estudo avaliou KYPROLIS em uma dose inicial de 20 mg/m^2, que foi aumentada para 56 mg/m^2 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 sobrevida livre de progressão (SLP) determinada por um Comitê de Revisão Independente (*IRC*) usando os critérios de resposta do *International Myeloma Working Group* (*IMWG)*. O estudo mostrou melhora significante na SLP para os pacientes do braço Kd em relacão 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) (ver Figura 1).

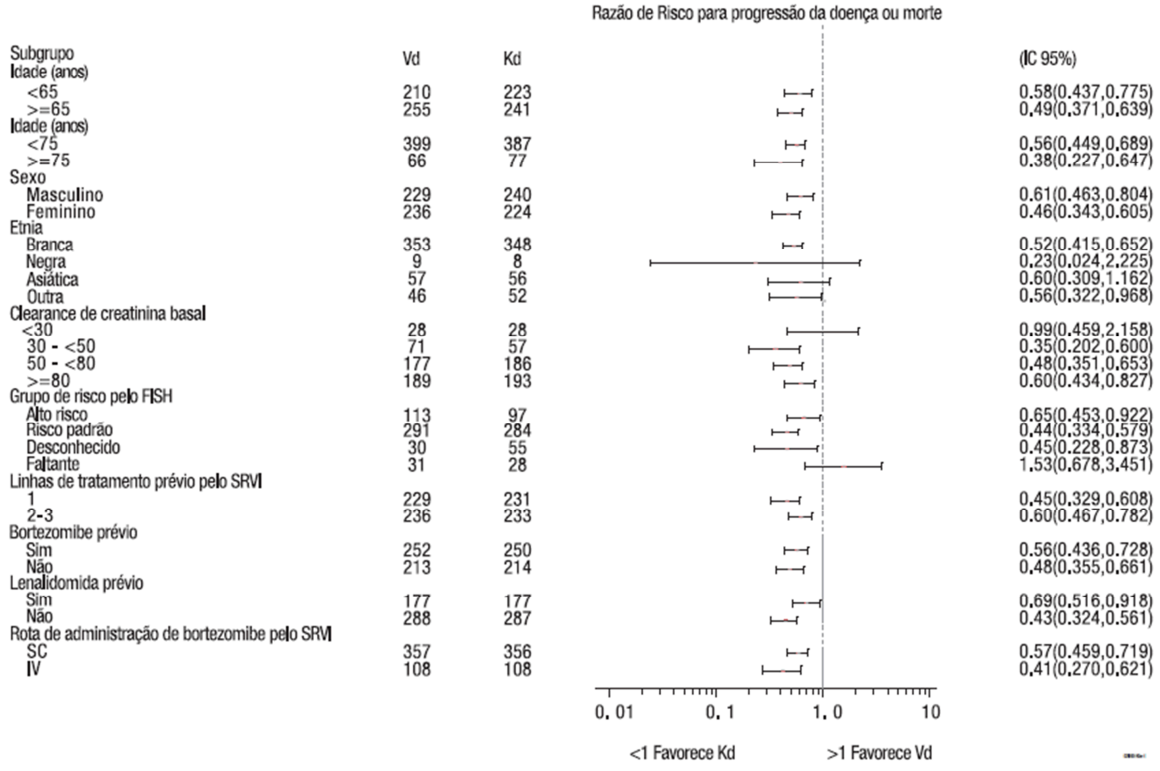
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida livre de Progressão Determinada por um Comitê de Revisão Independente (População com Intenção de Tratamento)[a]



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

[a] Estudo 2011-003

Figura 2: Análises de Subgrupo da Sobrevida livre de Progressão Determinada por um Comitê de Revisão Independente (Subgrupos Selecionados) População com Intenção de Tratamento

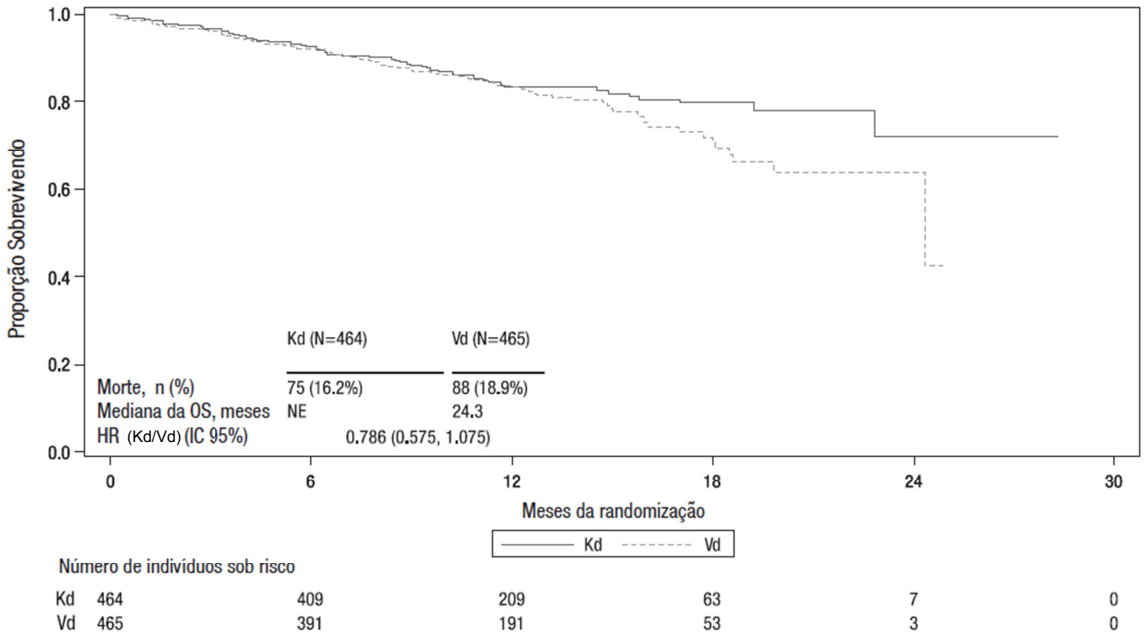


IC = intervalo de confiança; IV = intravenoso; *FISH* = hibridização fluorescente *in situ*; SC = subcutâneo; SRVI = sistema de resposta de voz interativo

Os desfechos secundários chaves foram a sobrevida global (SG), a taxa de resposta global (TRG) e incidência de eventos de neuropatia periférica (Grau ≥ 2). Os dados de sobrevida global ainda não estão finalizados e continuam sendo monitorados. A partir dos dados da data

de corte da análise interina, 75 (16,2%) pacientes no braço Kd e 88 (18,9%) pacientes no braço Vd foram à óbito, correspondendo a 33% de um total de 496 eventos necessários para a análise final (HR = 0,786, IC 95%: 0,575; 1,075) (ver Figura 33). A TRG foi de 76,9% para os pacientes (IC 95%: 72,8; 80,7) no braço Kd e 62,6% para os pacientes (IC 95%: 58,0; 67,0) no braço Vd (*odds ratio* = 2,032; IC 95%: 1,519; 2,718), (valor de p < 0,0001) (ver Tabela 1).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global Interina no Mieloma Múltiplo Refratário[a]



HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confiança; Kd = braço de KYPROLIS mais dexametasona; NE = não estimável; SG = sobrevida global; Vd = braço de bortezomibe mais dexametasona

[a] Estudo 2011-003

A incidência de eventos de neuropatia periférica Grau ≥ 2 no braço Kd (taxa de evento de 6,0% [IC 95%: 3,9; 8,2]) foi aproximadamente 5 vezes menor que no braço Vd (taxa de evento de 32,0% [IC 95%: 27,7; 36,3]) (*odds ratio* = 0,137; IC 95%: 0,089; 0,210; valor de p < 0,0001).

Tabela 1: 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	
Hazard Ratio (Kd/Vd) (IC 95%)	0,533 (0,44; 0,65)	
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	
Odds Ratio (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	
Odds Ratio (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	
Odds Ratio (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	28 (6,0)	146 (32,0)
IC 95%	3,9; 8,2	27,7; 36,3
Valor de p (unicaudal)	< 0,0001	
Odds Ratio (Kd/Vd) (IC 95%)	0,142 (0,089; 0,210)	

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

[a] Esses desfechos foram determinados por uma 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 ou 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 ou 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: *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/m^2 em cada dose no Ciclo 1 e 27 mg/m^2 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/m^2). 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: *clearance* de creatinina < 15 mL/min, insuficiência cardíaca congestiva Classe functional III ou IV da *New York Heart Association* ou infarto do miocárdio nos três 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 de eficácia primário 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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação
Carfilzomibe é um inibidor proteassomal 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. 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
Carfilzomibe administrado por via IV resultou em supressão da atividade do proteassoma semelhante à quimiotripsina (*chymotrypsin-like* [CT-L]) medida no sangue 1 hora após a primeira dose. Doses ≥ 15 mg/m^2 consistentemente induziram uma inibição (≥ 80%) da atividade do proteassoma CT-L. Além disso, a administração de carfilzomibe na dose de 20 mg/m^2 resultou em inibição do polipeptídeo de baixa massa molecular 2 (*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 dexametasona não afetou a inibição do proteassoma.

Propriedades Farmacocinéticas
A C_{max} e a área sob a curva após uma infusão IV de 2- a 10-minutos da dose de 27 mg/m^2 foram de 4.232 ng/mL e 379 ng•hr/mL, respectivamente. Após doses repetidas de 15 e 20 mg/m^2 de carfilzomibe, a exposição sistêmica (área sob a curva) 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/m^2, houve um aumento dose-dependente na exposição. Uma infusão de 30-minutos resultou em uma meia-vida e em uma área sob a curva semelhantes, mas em uma C_{max} 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/m^2, a área sob a curva (948 ng•hr/mL) foi aproximadamente 2-vezes aquela observada com a dose de 27 mg/m^2, e a C_{max} (2.079 ng/mL) foi mais baixa em comparação à dose de 27 mg/m^2 na infusão de 2- a 10-minutos.

Distribuição - o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio dinâmico com a dose de 20 mg/m^2 de carfilzomibe foi de 28 L. Quando testada *in vitro*, a ligação de carfilzomibe às proteínas plasmáticas foi de aproximadamente 97%, nas concentracões de 0,4 a 4 micromolar.

Metabolismo - Carfilzomibe foi rápida 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 tem atividade biológica conhecida.

Eliminação - Após a administração IV de doses ≥ 15 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. 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 (área sob a curva e C_{max}) foram observadas entre pacientes com função hepática normal e àqueles com insuficiência hepática leve ou moderada. Ajuste de dose inicial não é necessário em pacientes com insuficiência hepática basal leve ou moderada. A farmacocinética de carfilzomibe não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (ver "**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 (área sob a curva e C_{max}) 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 (ver "**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: Carfilzomibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp). No entanto, considerando que 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 de 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.

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 arritimias não controladas com medicamentos não foram elegíveis para os estudos clínicos. Devido ao maior risco de compliacações 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, otimização da pressão arterial e gestão de fluídos) e então permanecer sob acompanhamento cuidadoso.

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. Todos os pacientes devem ser rotineiramente avaliados para a hipertensão arterial 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. Insuficiência renal aguda foi relatada mais frequentemente em pacientes com mieloma múltiplo recidivado ou refratário avançado que receberam KYPROLIS em monoterapia. Esse risco foi aumentado 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 monitar 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, *flushing* 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.

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 (ver "**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 (ver "**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 (ver "**REAÇÕES ADVERSAS**"). Deve-se monitorar regularmente as enzimas hepáticas, independentemente dos valores basais. 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 SEPR, previamente conhecida como Síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), é uma desordem neurológica que pode se apresentar com convulsões, cefaleia, letargia, confusão mental, amaurose, 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.

Gravidez
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, mulheres com potencial reprodutivo 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 homens tratados com KYPROLIS e/ou suas parceiras (com potencial de engravidar) devem usar métodos contraceptivos efetivos ou absterem-se de atividade sexual enquanto tratados 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.

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, carfilzomibe pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Carfilzomibe causou toxicidade embrio-fetal em coelhas prenhas em doses que eram menores que aquelas de pacientes recebendo a dose recomendada.

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 gradivez - 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 evento adversos (incluindo insuficiência cardíaca) nos estudos clínicos foi mais alta em pacientes ≥ 75 anos de idade em comparação aos pacientes < 75 anos de idade, ver "**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, a droga deve ser administrada após o procedimento de diálise (ver "**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 (ver "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas**").

Comprometimento Cardíaco
Pacientes com insuficiência cardíaca em Classe functional 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.

Modificações de Doses Recomendadas
As doses devem ser modificads com base na toxicidade. As ações recomendadas e as modificações de doses estão apresentadas na Tabela 2. As reduções das doses estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 2: Modificaçõs de Doses Durante o Tratamento com KYPROLIS

Toxicidade Hematológica	Ação Recomendada
• CAN < 0,5 x 10^9/L (ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")	• Interromper dose • Se recuperar para valores ≥ 0,5 x 10^9/L, continuar na mesma dose • Para quedas subsequentes para valores < 0,5 x 10^9/L, seguir as mesmas recomendações acima e considerar redução de 1 nível de dose quando do reinício de KYPROLIS[a]
• Neutropenia febril CAN < 0,5 x 10^9/L e uma temperatura oral > 38,5°C ou duas leituras consecutivas > 38,0°C por 2 horas	• Interromper dose • Se a CAN retornar aos valores basais e a febre se resolver, reiniciar o medicamento na mesma dose
• Plaquetas < 10 x 10^9/L ou evidência de sangramento com trombocitopenia (ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")	• Interromper dose • Se recuperar para valores ≥ 10 x 10^9/L e/ou o sangramento for controlado, continuar na mesma dose • Para quedas subsequentes para valores < 10 x 10^9/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
• Creatinina sérica igual ou superior a 2 × o valor basal ou • *Clearance* de creatinina < 15 mL/min (ou redução do *clearance* de creatinina para ≤ 50% do valor basal) ou necessidade de diálise (ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")	• Interromper dose e continuar monitorando a função renal (creatinina sérica ou *clearance* de creatinina) • Se atribuível a KYPROLIS, reiniciar quando a função renal recuperar-se para 25% do basal; iniciar com redução de 1 nível de dose[a] • 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**
• Todas as outras toxicidades não hematológicas Grau 3 ou 4 (ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**")	• 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] Ver

Tabela 3 para reduções de dose.

Tabela 3: 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 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 inaltarados durante as reduções de dose.
[a] Se os sintomas não se resolverem, o tratamento com KYPROLIS deve ser descontinuado.

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

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 (ver "**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades Farmacocinéticas**").

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KYPROLIS deve ser armazenado sob refrigeração (2°C a 8°C) na embalagem original para ser protegido da luz direta.

Os frascos-ampolas de KYPROLIS não contêm preservantes 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.

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.

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 m^2 devem receber a dose com base na ASC de 2,2 m^2. 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/m^2 no Ciclo 1 nos Dias 1 e 2. Se tolerada, a dose deve ser aumentada para 27 mg/m^2 no Dia 8 do Ciclo 1 em monoterapia ou para uma dose máxima de 56 mg/m^2 na terapia combinada com dexametasona.

KYPROLIS é administrado por infusão intravenosa. As doses de 20/27 mg/m^2 são administradas em 10 minutos. As doses de 20/56 mg/m^2 devem ser administradas em 30 minutos (ver Tabela 4). O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou até que ocorra toxicidade inaceitável.

Tabela 4: 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 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.

Quando KYPROLIS é combinado apenas com dexametasona, 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.

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 de dexametasona para informações sobre outros medicamentos concomitantes, tais como o uso de profilaxia anticoagulante e antiácida, que podem ser necessárias com dexametasona.

Hidratação, Fluídos 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 necessidade 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, ver "**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.

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, ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**". Administre a dexametasona como pré-medicação se esses sintomas se desenvolverem ou reaparecerem durante ciclos subsequentes.

Modificações de Dose Recomendadas
As doses devem ser modificadas com base na toxicidade. As ações recomendadas, as modificações de dose e os níveis de redução de dose estão mostrados na
Tabela 2 e na
Tabela 3, ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

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/m^2) e o número de frascos-ampolas de KYPROLIS necessários usando a ASC basal do paciente. Pacientes com uma ASC maior que 2,2 m^2 devem receber uma dose baseada na ASC de 2,2 m^2. 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. Movimente 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. Inspecione 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 adminitrado caso se observem partículas ou alterações na coloração.
6. Descarte qualquer material deixado no frasco-ampola.
7. Pode-se optar por administrar KYPROLIS em uma bolsa para infusão 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 mL contendo Glicose 5% para injeção.

Método de Administração
Administre por via IV como uma infusão de 10 ou de 30 minutos, dependendo do regime de dose de KYPROLIS (ver Tabela 4).

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

O catéter de administração IV deve ser lavado 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 mais sérias que ocorreram durante o tratamento com KYPROLIS incluem: toxicidade cardíaca; toxicidade pulmonar; hipertensão pulmonar; dispneia; hipertensão, incluindo crises hipertensivas; insuficiência renal aguda; SLT; reações infusionais; trombocitopenia, toxicidade hepática; SEPR e PTT/SHU. As reações adversas mais comuns (occorrendo em > 20% dos indivíduos em uma base de dados dos estudos clínicos agrupados [n = 2.044]) foram: anemia, fadiga, diarreia, trombocitopenia, náusea, pirexia, dispneia, infecção do trato respiratório, tosse e edema periférico.

Resumo das Reações Adversas
As reações adversas estão apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e frequência (Tabela 5).

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 = 2.044). Em cada categoria de classe de sistema de órgão e frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de seriedade.

Tabela 5: Resumo das Reações Adversas

Sistema Órgão Classe MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 to < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Infecções e infestações	Pneumonia Infecção do trato respiratório Nasofaringite	Sepsis Influenza Infecção do trato urinário Bronquite Infecção viral Rinite	Infecção pulmonar	
Desordens do sistema imunológico			Hipersensibilidade à droga	
Desordens do sangue e sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia	Neutropenia febril Leucopenia	Síndrome hemolítico urêmica	Púrpura trombocitopênica trombótica Microangiopatia trombótica
Metabolismo e desordens nutricionais	Hipocalemia Hiperglicemia Redução do apetite	Desidratação Hipercalemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia 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

Sistema Órgão Classe MedDRA	Muito comum (≥ 1/10)	Comum (≥ 1/100 to < 1/10)	Incomum (≥ 1/1.000 to < 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 to < 1/1.000)
Desordens oculares		Catarata Visão embaçada		
Desordens cardíacas		Insuficiência cardíaca Fibrilação atrial Taquicardia Palpitações	Parada cardíaca Infarto do miocárdio Isquemia miocárdica Redução da fração de ejeção Pericardite Derrame do pericárido	
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	Dispepsia Dor de dente	Hemorragia gastrointestinal Perfuração gastrointestinal	
Desordens hepatobiliares		Elevação da alanina aminotransferase Elevação da aspartato aminotransferase Elevação da gama-glutamiltransferase 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 *clearance* de creatinina		
Desordens gerais e condições no sítio de administração	Reação infusional Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga	Dor no peito Dor Reação no sítio de infusão Calafrios	Falência de múltiplos órgãos	
Investigações		Elevação da proteína C reativa Elevação do ácido úrico		

Descrição de Reações Adversas Selecionadas

Insuficiência Cardíaca, Infarto do Miocárdio e Isquemia Miocárdica - Nos estudos clínicos com KYPROLIS, insuficiência cardíaca (reportado em aproximadamente 7% dos pacientes), infarto do miocárdio (reportado em aproximadamente 2% dos pacientes) e isquemia miocárdica (reportado em aproximadamente 1% dos pacientes) ocorreram precocemente no curso da terapia com KYPROLIS (< 5 ciclos). Aproximadamente 65% dos eventos de insuficiência cardiáca, 75% dos enventos de infarto do miocárdio, e 83% dos eventos de isquemia miocárdia foram eventos grau ≥ 3. Para o manejo clínico das desordens cardíacas durante o tratamento com KYPROLIS, ver "**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 (> 15% dos eventos de dispneia foram 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, ver "**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 30% destes eventos foram 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, ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

Trombocitopenia - Trombocitopenia foi relatada em aproximadamente 40% dos indivíduos nos estudos clínicos com KYPROLIS e aproximadamente 60% destes eventos foram 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 próximo ao 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, ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

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, ver "**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**".

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://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, 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 200mg 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 à droga 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 13/06/2016.

KYP_SOL_VPS_01-2