

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión
Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión
Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión
Cada vial contiene 10 mg de carfilzomib.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 37 mg de sodio.

Cada vial contiene 500 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica).

Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión
Cada vial contiene 30 mg de carfilzomib.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 109 mg de sodio.

Cada vial contiene 1.500 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica).

Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión
Cada vial contiene 60 mg de carfilzomib.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene 216 mg de sodio.

Cada vial contiene 3.000 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica).

Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 2 mg de carfilzomib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo liofilizado entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Kyprolis debe ser supervisado por un médico con experiencia en el uso de quimioterapia.

Posología

La dosis se calcula a partir del área de superficie corporal basal del paciente (ASC). Los pacientes con un ASC superior a 2,2 m² deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de 2,2 m². No es necesario efectuar ajustes de la dosis para variaciones en el peso inferiores o equivalentes al 20%.

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona

Cuando se combina con lenalidomida y dexametasona, Kyprolis se administra por vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en la tabla 1. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

Kyprolis se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, el día 8 del ciclo 1 la dosis se debe aumentar a 27 mg/m² (dosis máxima 60 mg). Desde el ciclo 13, las dosis de los días 8 y 9 de Kyprolis se omiten.

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

El tratamiento con Kyprolis combinado con lenalidomida y dexametasona durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 18 ciclos son limitados (ver sección 5.1).

Lenalidomida en combinación con Kyprolis, se administra a una dosis de 25 mg por vía oral en los días 1-21 y dexametasona se administra en una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 8, 15 y 22 de los ciclos de 28 días. Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis inicial de lenalidomida en conformidad con las recomendaciones de la ficha técnica actual de lenalidomida, por ejemplo, para pacientes con insuficiencia renal previa. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis.

Tabla 1. Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona

| | Ciclo 1 | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Días 23-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 20 | 20 | - | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomida | 25 mg diariamente | | | | | | | | | - | - |
| | Ciclos 2-12 | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Días 23-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomida | 25 mg diariamente | | | | | | | | | - | - |

| | Ciclos 13 y en adelante | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Días 23-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 27 | 27 | - | - | - | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomida | 25 mg diariamente | | | | | | | | | - | - |

^a. El tiempo de perfusión es de 10 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

Kyprolis en combinación con dexametasona

Cuando se combina con dexametasona, Kyprolis se administra por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguido de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28), tal y como se muestra en la tabla 2. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

Kyprolis se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg).

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

Cuando Kyprolis se combina con dexametasona sola, dexametasona se administra en una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23 de los ciclos de 28 días. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis.

Tabla 2. Kyprolis en combinación con dexametasona sola

| | Ciclo 1 | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 20 | 20 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - |
| | Ciclo 2 y todos los siguientes ciclos | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - |

^a. El tiempo de perfusión es de 30 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona

Cuando se combina con daratumumab y dexametasona, Kyprolis se administra por vía intravenosa como perfusión durante 30 minutos, en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas (días 1, 2, 8, 9, 15 y 16), seguidas de un período de descanso de 12 días (días 17 a 28) tal y como se muestra en la tabla 3. Cada período de 28 días se considera como un ciclo de tratamiento.

Kyprolis se administra a una dosis inicial de 20 mg/m² (dosis máxima 44 mg) en el ciclo 1, en los días 1 y 2. Si se tolera, la dosis se debe aumentar el día 8 del ciclo 1 a 56 mg/m² (dosis máxima 123 mg).

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dexametasona se administra a una dosis de 20 mg por vía oral o intravenosa en los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16, y a una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa en el día 22 de cada ciclo de 28 días. En el caso de los pacientes de > 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana. Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que Kyprolis.

Daratumumab puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea.

Si la administración es por vía intravenosa, deberá administrarse a una dosis de 16 mg/kg de peso, con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 en los días 1 y 2. A continuación, daratumumab se administra a una dosis de 16 mg/kg una vez a la semana en los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Como alternativa, daratumumab puede administrarse por vía subcutánea a una dosis de 1800 mg en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 1 y en los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2; después, cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos del 3 al 6) y, a continuación, cada 4 semanas en los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Consulte la ficha técnica de daratumumab para obtener información adicional sobre el uso de la formulación subcutánea.

En los días en los que se administran más de uno de estos medicamentos, se recomienda hacerlo en el siguiente orden: dexametasona, medicación previa a la perfusión de daratumumab (ver sección *Medicación concomitante*), carfilzomib, daratumumab y medicación posterior a la perfusión de daratumumab (ver sección *Medicación concomitante*).

Consulte las fichas técnicas de daratumumab y dexametasona para obtener más información sobre la administración.

Tabla 3. Kyprolis en combinación con dexametasona y daratumumab

| | Ciclo 1 | | | | | | | | | | | |
|---|------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 20 | 20 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea) | | | | | | | | | | | | |
| Administración i.v. (mg/kg) | 8 | 8 | - | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - |
| Administración s.c. (mg) | 1800 | - | - | 1800 | - | - | 1800 | - | - | 1800 | - | - |
| | Ciclo 2 | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea) | | | | | | | | | | | | |
| Administración i.v. (mg/kg) | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - |
| Administración s.c. (mg) | 1800 | - | - | 1800 | - | - | 1800 | - | - | 1800 | - | - |
| | Ciclos 3-6 | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea) | | | | | | | | | | | | |
| Administración i.v. (mg/kg) | 16 | - | - | - | - | - | 16 | - | - | - | - | - |
| Administración s.c. (mg) | 1800 | - | - | - | - | - | 1800 | - | - | - | - | - |

| | Ciclo 7 y todos los siguientes ciclos | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Día 1 | Día 2 | Días 3-7 | Día 8 | Día 9 | Días 10-14 | Día 15 | Día 16 | Días 17-21 | Día 22 | Día 23 | Días 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²)^a | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (por vía intravenosa O subcutánea) | | | | | | | | | | | | |
| Administración i.v. (mg/kg) | 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Administración s.c. (mg) | 1800 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

^a. El tiempo de perfusión es de 30 minutos y se mantiene constante a lo largo del tratamiento

^b. En el caso de los pacientes de > 75 años, la dexametasona se administra en una dosis semanal de 20 mg por vía oral o intravenosa después de la primera semana.

Medicación concomitante

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con Kyprolis para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster (ver sección 4.8).

Se recomienda a los pacientes que reciben tratamiento con Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona, con lenalidomida y dexametasona o con dexametasona sola medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estatus clínico de los pacientes. Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, como el uso de profilaxis con antiácidos, consultar la Ficha Técnica actual de lenalidomida y dexametasona.

Los pacientes tratados con Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona deben recibir medicación previa a la perfusión para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión de daratumumab.

Consulte la ficha técnica de daratumumab para obtener información adicional sobre la medicación concomitante, incluida la medicación previa y posterior a la perfusión.

Hidratación, control de líquidos y electrolitos

Se requiere una hidratación adecuada antes de administrar la dosis en el ciclo 1, especialmente en pacientes con un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral o toxicidad renal. Todos los pacientes deben ser controlados para detectar signos de sobrecarga de volumen y la necesidad de líquidos se debe adaptar a las necesidades individuales de los pacientes. El volumen total de líquidos se debe ajustar según se indique clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4).

La hidratación recomendada incluye tanto líquidos orales (30 ml/kg/día durante 48 horas antes del día 1 del ciclo 1) y líquidos por vía intravenosa (250 ml a 500 ml de líquidos intravenosos apropiados antes de cada dosis en el ciclo 1). Administre entre 250 ml y 500 ml de líquidos intravenosos adicionales, si fuera necesario, tras la administración de Kyprolis en el ciclo 1. Se debe continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario, en los ciclos posteriores.

Cuando se administra en combinación con daratumumab por vía intravenosa, la hidratación oral y/o intravenosa no es necesaria en los días en los que se administra la perfusión de daratumumab.

Se deben controlar los niveles de potasio sérico mensualmente, o con más frecuencia durante el tratamiento con Kyprolis, tal y como está indicado clínicamente y dependerá de los niveles de potasio medidos antes del inicio del tratamiento, del tratamiento concomitante utilizado (por ejemplo,

medicamentos conocidos que aumentan el riesgo de hipopotasemia) y de las comorbilidades asociadas.

Modificaciones de la dosis recomendada

Se debe modificar la dosis según la toxicidad de Kyprolis. Las acciones recomendadas y las modificaciones de la dosis se presentan en la tabla 4. Las reducciones de dosis se muestran en la tabla 5.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis durante el tratamiento con Kyprolis

| Toxicidad hematológica | Acción recomendada |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ (ver sección 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Kyprolis^a |
| <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril Recuento absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ y una temperatura oral $> 38,5^\circ C$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ C$ durante 2 horas | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve al valor inicial y la fiebre se resuelve, reanudar con el mismo nivel de dosis |
| <ul style="list-style-type: none"> Recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia (ver sección 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis <ul style="list-style-type: none"> Si se recupera hasta $\geq 10 \times 10^9/l$ y/o se controla la hemorragia, continuar al mismo nivel de dosis Para las disminuciones posteriores a $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar Kyprolis^a |
| Toxicidad no hematológica (renal) | Acción recomendada |
| <ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica equivalente o superior a 2 \times basal; o Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a $\leq 50\%$ del nivel inicial) o necesidad de diálisis (ver sección 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Suspender la dosis y continuar controlando la función renal (creatinina sérica o aclaramiento de creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis se debe retomar cuando la función renal se haya recuperado dentro de un 25% del valor inicial; considerar reanudar con la reducción de 1 nivel de dosis^a Para los pacientes sometidos a diálisis que reciben Kyprolis, la dosis se debe administrar después del procedimiento de diálisis |
| Otra toxicidad no hematológica | Acción recomendada |
| <ul style="list-style-type: none"> Todas las otras toxicidades no hematológicas de grado 3 ó 4 (ver sección 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Suspender hasta que desaparezca o vuelva al valor inicial Considerar reiniciar el siguiente tratamiento programado con 1 reducción del nivel de dosis^a |

^a. Ver tabla 5 para reducciones de dosis

Tabla 5. Reducción de dosis de Kyprolis

| Régimen | Dosis de Kyprolis | Primera reducción de la dosis de Kyprolis | Segunda reducción de la dosis de Kyprolis | Tercera reducción de la dosis de Kyprolis |
|--|--------------------------|--|--|--|
| Kyprolis, lenalidomida, y dexametasona | 27 mg/m ² | 20 mg/m ² | 15 mg/m ² ^a | — |
| Kyprolis y dexametasona | 56 mg/m ² | 45 mg/m ² | 36 mg/m ² | 27 mg/m ² ^a |
| Kyprolis, daratumumab y dexametasona | 56 mg/m ² | 45 mg/m ² | 36 mg/m ² | 27 mg/m ² ^a |

Nota: Los tiempos de perfusión de Kyprolis se mantienen inalterados durante las reducciones de la dosis

^a. Si los síntomas no desaparecen, suspender el tratamiento con Kyprolis

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los estudios de Kyprolis en combinación con dexametasona se incluyeron pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, pero se excluyeron de los estudios de Kyprolis en combinación con lenalidomida. Por consiguiente, hay datos limitados de Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr < 50 ml/min). Se debe considerar una reducción adecuada de la dosis de inicio de lenalidomida en pacientes con insuficiencia renal previa, de acuerdo con las recomendaciones de la ficha técnica de lenalidomida.

No se recomienda un ajuste de la dosis inicial de Kyprolis en los pacientes con insuficiencia renal previa leve, moderada o grave o en los pacientes en diálisis crónica, basándonos en los datos farmacocinéticos disponibles (ver sección 5.2). Sin embargo, en estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en pacientes con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre pacientes con un aclaramiento de creatinina basal mayor.

La función renal se debe valorar al inicio del tratamiento y controlar por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal (ClCr < 30 ml/min). En función de la toxicidad, se deben realizar modificaciones adecuadas de las dosis (ver tabla 4). Hay datos limitados de eficacia y seguridad en pacientes con aclaramiento de creatinina basal < 30 ml/min.

Como no se ha estudiado el aclaramiento por diálisis de las concentraciones de Kyprolis, el medicamento se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave se excluyeron de los estudios de Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona o solamente con dexametasona.

La farmacocinética de Kyprolis no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos disponibles, no se recomienda un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Sin embargo, se ha notificado una incidencia mayor de sujetos con anomalías en la función hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves en pacientes con insuficiencia hepática previa leve o moderada, comparado con pacientes con una función hepática normal (ver las secciones 4.4 y 5.2). Las enzimas hepáticas y la bilirrubina se deben evaluar al inicio del tratamiento y controlar mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores basales y se deben realizar modificaciones apropiadas en las dosis, basadas en la toxicidad (ver tabla 4). Se debe prestar una atención especial a pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en vista de los datos muy limitados de eficacia y seguridad en esta población.

Población de edad avanzada

En conjunto, la incidencia de algunos efectos adversos (incluida insuficiencia cardíaca) en estudios clínicos fue mayor en pacientes que tenían \geq 75 años de edad en comparación con pacientes que tenían < 75 años (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kyprolis en pacientes pediátricos. No se dispone de datos.

Forma de administración

Kyprolis se administra por vía intravenosa como perfusión. La dosis de 20/27 mg/m² se administra durante 10 minutos. La dosis de 20/56 mg/m² se debe administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar Kyprolis como pulso o bolo intravenoso.

El catéter de administración intravenosa se debe lavar con una solución normal de cloruro de sodio o solución inyectable de glucosa al 5% inmediatamente antes y después de la administración de Kyprolis.

No mezclar Kyprolis ni administrarlo como perfusión simultáneamente con otros medicamentos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Kyprolis se administra en combinación con otros medicamentos, por lo tanto, consultar sus fichas técnicas para contraindicaciones adicionales.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Kyprolis se administra en combinación con otros medicamentos, por lo que se debe consultar las fichas técnicas de aquellos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis. Dado que lenalidomida se puede utilizar en combinación con Kyprolis, se debe prestar especial atención a los requisitos de lenalidomida sobre pruebas y prevención del embarazo (ver sección 4.6).

Trastornos cardíacos

Tras la administración de Kyprolis, se han dado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca o nuevos casos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, disminución de la fracción de eyección), isquemias miocárdicas e infartos de miocardio. Se han producido fallecimientos por parada cardíaca en el período de un día tras la administración de Kyprolis y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio con desenlace mortal. Para consultar los efectos potenciales relacionados con la dosis, ver sección 4.8.

Se requiere una hidratación adecuada antes de la dosis del ciclo 1; asimismo, se debe controlar a todos los pacientes para detectar signos de sobrecarga de volumen, especialmente en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca. El volumen total de líquidos se debe ajustar según se indique clínicamente en pacientes con insuficiencia cardíaca previa o con riesgo de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.2).

Suspender Kyprolis en caso de acontecimientos cardíacos de grado 3 ó 4 hasta la recuperación y considerar si se debe reiniciar Kyprolis con una reducción de 1 nivel de dosis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo (ver sección 4.2).

El riesgo de insuficiencia cardíaca aumenta en los pacientes de edad avanzada (≥ 75 años). El riesgo de insuficiencia cardíaca también aumenta en los pacientes asiáticos.

Se recomienda una evaluación minuciosa de los factores de riesgo cardiovascular antes de iniciar el tratamiento.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca de clase III y IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), infarto de miocardio reciente y anomalías de la conducción no controladas con medicación, no fueron seleccionados para participar en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas. Los pacientes con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA, antecedentes recientes de infarto de miocardio (en los últimos 4 meses) y en pacientes con angina o arritmia no controladas, se deben someter a una evaluación cardiológica completa, antes de empezar el tratamiento con Kyprolis. Esta evaluación debe optimizar el estatus del paciente, con atención particular en el control de la presión arterial y la gestión de los líquidos. Posteriormente, los pacientes se deben tratar con precaución y permanecer bajo estrecho seguimiento.

Cambios en el electrocardiograma

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en ensayos clínicos y posteriores a la comercialización. Se han notificado casos de taquicardia ventricular en pacientes que reciben Kyprolis.

Toxicidad pulmonar

Pacientes que recibían Kyprolis, presentaron síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (SSRA), insuficiencia respiratoria aguda y neumopatía infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar y suspender Kyprolis hasta que estos acontecimientos se hayan resuelto y considerar si reiniciar Kyprolis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo (ver sección 4.2).

Hipertensión pulmonar

Se ha notificado hipertensión pulmonar en pacientes tratados con Kyprolis. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se debe evaluar según corresponda. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta la resolución o la recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Kyprolis en función de la evaluación del balance beneficio/riesgo (ver sección 4.2).

Disnea

Frecuentemente se ha notificado disnea en pacientes tratados con Kyprolis. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo insuficiencia cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea de grado 3 y 4 hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Kyprolis en función de la evaluación del beneficio/riesgo (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de hipertensión con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Kyprolis en combinación con daratumumab en el estudio 20160275. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento y durante este. Todos los pacientes deben ser evaluados de forma rutinaria para detectar hipertensión mientras se les administra Kyprolis y deben ser tratados según sea necesario. Si la hipertensión no se puede controlar, la dosis de Kyprolis se debe reducir. En el caso de crisis hipertensivas, suspender Kyprolis hasta la resolución o recuperación del valor inicial y considerar si se debe reiniciar Kyprolis en función de la evaluación del beneficio/riesgo (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se notificaron casos de insuficiencia renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída avanzado y refractario que recibieron

Kyprolis en monoterapia. En estudios clínicos de fase 3, la incidencia de efectos adversos de insuficiencia renal aguda fue mayor en sujetos con un aclaramiento de creatinina basal menor, que entre sujetos con un aclaramiento de creatinina basal mayor. El aclaramiento de creatinina fue estable con el tiempo para la mayoría de los pacientes. Se debe controlar la función renal por lo menos mensualmente o de acuerdo con las guías aceptadas de la práctica clínica, especialmente en pacientes con menor aclaramiento de creatinina basal. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral

Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), incluidos casos con desenlace mortal, en pacientes que recibieron Kyprolis. Se debe considerar que los pacientes con una elevada carga tumoral tienen un mayor riesgo de SLT. Es preciso asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el ciclo 1 y en los ciclos posteriores, en caso de necesidad (ver sección 4.2). Se deben tener en cuenta los medicamentos que disminuyen el ácido úrico en pacientes con un riesgo elevado de SLT. Se debe controlar los signos de SLT durante el tratamiento, incluida la determinación regular de los electrolitos séricos, y tratarlos inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con Kyprolis hasta que se resuelva el SLT (ver sección 4.2).

Reacciones a la perfusión

Se han notificado casos de reacciones a la perfusión, entre ellas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, congestión facial, edema facial, vómitos, debilidad, dificultad para respirar, hipotensión, síncope, bradicardia, opresión en el pecho o angina de pecho. Estas reacciones pueden aparecer inmediatamente o hasta 24 horas después de la administración de Kyprolis. Se debe administrar dexametasona antes de Kyprolis para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones (ver sección 4.2).

Hemorragia y trombocitopenia

Se han notificado casos de hemorragia (p. ej. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraneal) en pacientes tratados con Kyprolis, asociados con frecuencia a trombocitopenia. Algunos de ellos han sido mortales (ver sección 4.8).

Kyprolis produce trombocitopenia con nadir plaquetario observado en el día 8 o el día 15 de cada ciclo de 28 días, con recuperación del recuento plaquetario basal al iniciar el nuevo ciclo (ver sección 4.8). Se debe controlar con frecuencia los recuentos plaquetarios durante el tratamiento con Kyprolis. Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver sección 4.2).

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar con desenlaces mortales en pacientes que recibieron Kyprolis.

Se debe hacer un seguimiento estrecho en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluidas trombosis previas. Se debe actuar para intentar reducir todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se debe prestar atención a la administración concomitante de otros agentes que puedan incrementar el riesgo de trombosis (p. ej. agentes eritropoyéticos o terapia hormonal sustitutiva). Se advierte a pacientes y médicos que presten especial atención a la aparición de signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo solicitar ayuda médica si desarrollan síntomas como dificultad respiratoria, dolor torácico, hemoptisis, dolor o hinchazón en piernas o brazos.

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

Toxicidad hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales. Kyprolis puede causar elevaciones de las transaminasas séricas (ver sección 4.8). Se debe reducir o suspender la dosis según corresponda (ver sección 4.2). Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y la bilirrubina al inicio del tratamiento y mensualmente durante el tratamiento con carfilzomib, independientemente de los valores iniciales.

Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome urémico hemolítico (PTT/SUH) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. Se deben controlar los signos y síntomas de PTT/SUH. Si se sospecha el diagnóstico, se debe suspender Kyprolis y evaluar los pacientes con posible PTT/SUH. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SUH, se puede reiniciar Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Kyprolis en pacientes que anteriormente padecieron PTT/SUH.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían Kyprolis. SEPR, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico raro, que puede producir convulsiones, cefaleas, letargia, estados confusionales, ceguera, alteración del nivel de la conciencia y otros trastornos visuales y neurológicos, junto con hipertensión, y el diagnóstico se confirma mediante imágenes neuroradiológicas. Se debe suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR. Se desconoce la seguridad del reinicio del tratamiento con Kyprolis en pacientes que anteriormente padecieron SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron carfilzomib.

Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este. Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe tratarse con expertos en el tratamiento del VHB.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron carfilzomib y que habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente o de forma concomitante.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe controlar a los pacientes que reciben carfilzomib para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual, ya sea nuevo o que haya empeorado, que pueda ser indicativo de LMP.

Si se sospecha de LMP, se debe suspender de forma temporal la administración del tratamiento hasta que un especialista descarte la LMP con la prueba diagnóstica que corresponda. Si se confirma la LMP, se debe discontinuar de manera definitiva el tratamiento con carfilzomib.

Anticoncepción

Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos (ver sección 4.6). Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales (ver sección 4.5).

Contenido en sodio

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 37 mg de sodio por vial de 10 mg equivalente a 1,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión

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

Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 216 mg de sodio por vial de 60 mg equivalente a 11% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Contenido en ciclodextrina

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 500 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica) en cada vial de 10 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 1.500 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica) en cada vial de 30 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión

Este medicamento contiene 3.000 mg de ciclodextrina (sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica) en cada vial de 60 mg equivalente a 88 mg/kg para un adulto de 70 kg.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Carfilzomib se metaboliza principalmente por la vía de la peptidasa y la epóxido hidrolasa y, en consecuencia, es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por la administración concomitante de inhibidores e inductores del citocromo P450.

Según estudios *in vitro*, carfilzomib no provocó la inducción de CYP3A4 en hepatocitos humanos cultivados. En un estudio clínico en el que se utilizó midazolam oral como sonda de la CYP3A, realizado con carfilzomib a una dosis de 27 mg/m² (perfusión de 2-10 minutos), se demostró que la farmacocinética de midazolam no se vio afectada por la administración concomitante de carfilzomib, indicando que no se espera que carfilzomib inhiba el metabolismo del sustrato de CYP3A4/5 y no sea inductor de CYP3A4 en seres humanos. No se realizó ningún estudio clínico con dosis de 56 mg/m². Sin embargo, se desconoce si carfilzomib induce CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6 en concentraciones terapéuticas. Se debe observar con precaución cuando carfilzomib se combina con medicamentos que son sustrato de estas enzimas, como anticonceptivos orales. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo (ver sección 4.6 y también consultar la ficha técnica actual de lenalidomida), se debe utilizar un método alternativo para anticoncepción efectiva, en caso de que el paciente use anticonceptivos orales.

Carfilzomib no inhibe CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6 *in vitro*, por lo que no se espera que influya la exposición de medicamentos que son sustratos de estas enzimas como resultado de la inhibición.

Carfilzomib es una glicoproteína P (P-gp) pero no un sustrato del BCRP. No obstante, Kyprolis se administra por vía intravenosa y se metaboliza ampliamente, por lo que es poco probable que el perfil farmacocinético de carfilzomib se vea afectado por los inhibidores o inductores de la P-gp o BCRP. *In vitro*, en concentraciones (3 µM) más bajas que las esperadas a dosis terapéuticas, carfilzomib inhibe el transporte de flujo de la digoxina, un sustrato de P-gp, por 25%. Se debe observar con precaución cuando carfilzomib se combina con sustratos de P-gp (por ejemplo, digoxina, colchicina).

Carfilzomib inhibe la OATP1B1 *in vitro* con un IC₅₀ = 2,01 µM, mientras se desconoce si carfilzomib puede o no inhibir a nivel sistémico otros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 y BSEP. Carfilzomib no inhibe la UGT2B7 humana pero inhibe la UGT1A1 humana con un IC₅₀ de 5,5 µM. No obstante, tomando en consideración la eliminación rápida de carfilzomib, que 5 minutos tras la finalización de la perfusión presenta una disminución rápida notable en la concentración sistémica, el riesgo de tener interacciones clínicamente relevantes con sustratos de OATP1B1 y UGT1A1 es probablemente bajo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las pacientes en edad fértil tratadas con Kyprolis (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta el mes posterior a finalizarlo.

No se puede excluir que la eficacia de los anticonceptivos orales se pueda reducir durante el tratamiento con carfilzomib (ver sección 4.5). Además, debido a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos asociados a carfilzomib, las mujeres deben evitar el uso de anticonceptivos hormonales asociados con riesgo de trombosis durante el tratamiento con carfilzomib (ver las secciones 4.4 y 4.8). Si algún paciente actualmente está utilizando anticonceptivos orales o algún método de anticoncepción hormonal asociado con riesgo de trombosis, el paciente debe cambiar a un método alternativo de anticoncepción eficaz.

Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a su finalización, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de carfilzomib en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede producir efectos perjudiciales en el feto si se administra a una mujer embarazada. No se debe usar Kyprolis durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente al riesgo potencial para el feto. Si se utiliza Kyprolis durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras utiliza este medicamento, se le debe advertir de los riesgos potenciales para el feto.

Lenalidomida es estructuralmente similar a talidomida. Talidomida es una sustancia activa conocida por la teratogénesis en humanos, que causa graves defectos potencialmente mortales en recién nacidos. Si se usa lenalidomida durante el embarazo, es de esperar un efecto teratogénico de lenalidomida en humanos. Las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo para lenalidomida se deben cumplir sin excepciones a menos que existan indicios fiables de que la paciente no sea fértil. Por favor, consulte la ficha técnica actual de lenalidomida.

Lactancia

Se desconoce si carfilzomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Basándose en sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir el riesgo en el lactante. Consecuentemente, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante y por lo menos 2 días tras finalizar el tratamiento con Kyprolis.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kyprolis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se ha observado fatiga, mareo, desfallecimientos, visión borrosa, somnolencia y/o caída de la presión arterial en estudios clínicos. Se debe recomendar a los pacientes tratados con Kyprolis que no conduzcan o utilicen máquinas en caso de que padezcan cualquiera de estos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con Kyprolis son: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, parada cardíaca, isquemia de miocardio, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, síndrome de sufrimiento respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, disnea, hipertensión que incluye crisis hipertensivas, lesión renal aguda, síndrome de lisis tumoral, reacción asociada a una perfusión, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiencia hepática, reactivación del virus de la hepatitis B, SEPR, microangiopatía trombótica y PTT/SUH. En ensayos clínicos con Kyprolis, la toxicidad cardíaca y la disnea generalmente ocurrieron en una fase temprana en el transcurso del tratamiento con Kyprolis (ver sección 4.4). Las reacciones adversas más frecuentes (que aparecieron en > 20% de los sujetos) fueron: anemia, fatiga, trombocitopenia, náuseas, diarrea, pirexia, disnea, infección del tracto respiratorio, tos y neutropenia.

Después de la dosis inicial de carfilzomib de 20 mg/m², la dosis se incrementó a 27 mg/m² en el estudio PX-171-009 y a 56 mg/m² en el estudio 2011-003 (ver sección 5.1). Una comparación de las reacciones adversas ocurridas en el grupo de Kyprolis y dexametasona (Kd) del estudio 2011-003 frente al grupo Kyprolis, lenalidomida y dexametasona (KRd) del estudio PX-171-009 sugiere que puede haber una potencial relación entre la dosis y las siguientes reacciones adversas: insuficiencia cardíaca (Kd 8,2%; KRd 6,4%), disnea (Kd 30,9%; KRd 22,7%), hipertensión (Kd 25,9%; KRd 15,8%) e hipertensión pulmonar (Kd 1,3%; KRd 0,8%).

En el estudio 20160275 (ver sección 5.1), en el que se comparó la administración de Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona (KdD) frente al tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona (Kd), los casos de fallecimiento por acontecimientos adversos ocurridos en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis del tratamiento del estudio representaron un 10% de los pacientes del grupo de KdD frente al 5% de los pacientes del grupo de Kd. La causa de muerte más común entre los pacientes de los dos grupos (KdD frente a Kd) fueron las infecciones (5% frente al 3%). El riesgo de presentar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de ≥ 65 años. Se han notificado acontecimientos adversos graves en un 56% de los pacientes en el grupo de KdD y en un 46% de los pacientes en el grupo de Kd. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes notificados en el grupo de KdD en comparación con el grupo de Kd fueron anemia (2% frente al 1%), diarrea (2% frente a 0%), pirexia (4% frente a 2%), neumonía (12% frente al 9%), gripe (4% frente al 1%), sepsis (4% frente al 1%) y bronquitis (2% frente al 0%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación según el sistema de clasificación de órganos y la categoría de frecuencia (ver tabla 6). Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa bruta de incidencia notificada para cada reacción adversa en el conjunto de datos de un grupo de estudios clínicos (n = 3.878). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro del sistema de clasificación de órganos y de frecuencia.

Tabla 6. Tabla de reacciones adversas

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
|--|--|--|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Neumonía Infección del tracto respiratorio | Sepsis Infección pulmonar Gripe Herpes zóster* Infección del tracto urinario Bronquitis Gastroenteritis Infección vírica Nasofaringitis Rinitis | Colitis por <i>Clostridium difficile</i> Infección por citomegalovirus Reactivación del virus de la hepatitis B | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad al medicamento | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia | Neutropenia febril | SUH PTT | Microangiopatía trombótica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Hipopotasemia Apetito disminuido | Deshidratación Hiperpotasemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglucemia | Síndrome de lisis tumoral | |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Ansiedad Estado confusional | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareos Neuropatía periférica Cefalea | Parestesia Hipoestesia | Hemorragia intracraneal Accidente cerebrovascular SEPR | |
| Trastornos oculares | | Cataratas Visión borrosa | | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Acúfenos | | |

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
|--|---|--|--|--|
| Trastornos cardíacos | | Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación atrial Taquicardia Fracción de eyección disminuida Palpitaciones | Parada cardíaca Cardiomiopatía Isquemia miocárdica Pericarditis Derrame pericárdico Taquicardia ventricular | |
| Trastornos vasculares | Hipertensión | Trombosis venosa profunda Hipotensión Rubefacción | Crisis hipertensiva Hemorragia | Emergencia hipertensiva |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea Tos | Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Dolor orofaríngeo Disfonía Sibilancias Hipertensión pulmonar | SDRA Insuficiencia respiratoria aguda Hemorragia pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial Neumonitis | |
| Trastornos gastrointestinales | Vómitos Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Náuseas | Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dolor dental | Perforación gastrointestinal Pancreatitis aguda | |
| Trastornos hepatobiliares | | Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Gamma-glutamilttransferasa incrementada Hiperbilirrubinemia | Insuficiencia hepática Colestasis | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperhidrosis | | Angioedema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda Artralgia Dolor en una extremidad Espasmos musculares | Dolor musculoesquelético Dolor torácico musculoesquelético Dolor óseo Mialgia Debilidad muscular | | |
| Trastornos renales y urinarios | Creatinina elevada en sangre | Lesión renal aguda Insuficiencia renal Alteración renal Disminución del aclaramiento renal de creatinina | | |

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Muy frecuentes (≥ 1/10) | Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) | Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) | Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) |
|--|---|--|---|--|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia Edema periférico Astenia Fatiga Escalofríos | Dolor torácico Dolor Reacciones en la zona de perfusión Enfermedad de tipo gripal Malestar general | Síndrome de disfunción multiorgánica | |
| Exploraciones complementarias | | Proteína C reactiva elevada Ácido úrico elevado en sangre | | |
| Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | Reacción asociada a una perfusión | | |

* La frecuencia se calcula de acuerdo a los datos de los estudios clínicos en los cuales muchos pacientes utilizaron profilaxis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio e isquemia miocárdica

En los estudios clínicos con Kyprolis, la insuficiencia cardíaca se notificó en aproximadamente el 5% de los sujetos (aproximadamente el 3% de los sujetos experimentaron eventos de grado ≥ 3), el infarto de miocardio se notificó en aproximadamente el 1% de los sujetos (aproximadamente el 1% de los sujetos experimentaron eventos de grado ≥ 3) y la isquemia miocárdica se notificó en < 1% de los sujetos (< 1% de los sujetos experimentaron eventos de grado ≥ 3). Estos eventos se produjeron habitualmente en una fase temprana del tratamiento con Kyprolis (< 5 ciclos).

En el estudio 20160275, la incidencia general de trastornos cardíacos (de cualquier tipo y grado) en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa fue del 29,9% frente al 19,8% (KdD en comparación con Kd) y del 30,6% frente al 18,1%, respectivamente. En lo que respecta a los eventos cardíacos mortales, la incidencia fue del 1,9% frente al 0,0% (KdD en comparación con Kd) y del 1,5% frente al 0,0%, respectivamente. Ningún tipo de acontecimiento cardíaco explica la diferencia notificada entre los grupos KdD y Kd en el subgrupo de pacientes con trastornos vasculares previos o hipertensión previa.

Para el control clínico de los trastornos cardíacos durante el tratamiento con Kyprolis, ver sección 4.4.

Disnea

Se notificó disnea en aproximadamente el 24% de los sujetos de los estudios clínicos con Kyprolis. La mayoría de reacciones adversas de disnea no fueron graves (< 5% de los sujetos experimentaron eventos de grado ≥ 3), se resolvieron, en raras ocasiones produjeron la interrupción del tratamiento y aparecieron en una fase temprana del estudio (< 3 ciclos). Para el control clínico de la disnea durante el tratamiento con Kyprolis, ver sección 4.4.

Hipertensión incluyendo crisis hipertensivas

Han ocurrido casos de crisis hipertensivas (urgencia hipertensiva o emergencia hipertensiva) después de la administración de Kyprolis. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales. En los estudios clínicos, los acontecimientos adversos de hipertensión ocurrieron en aproximadamente el 21% de los sujetos y el 8% de los sujetos experimentaron acontecimientos de hipertensión de grado ≥ 3 , pero las crisis hipertensivas ocurrieron en el $< 0,5\%$ de los sujetos. La incidencia de acontecimientos adversos de hipertensión fue similar entre aquellos que tenían o no antecedentes de hipertensión previa. Para el control clínico de la hipertensión durante el tratamiento con Kyprolis, ver sección 4.4.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia en aproximadamente el 33% de los sujetos de los estudios clínicos con Kyprolis y aproximadamente el 20% de los sujetos experimentaron acontecimientos de grado ≥ 3 . En el estudio 20160275, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue de un 24,4% en el grupo de KdD y de un 16,3% en el grupo de Kd. Kyprolis causa trombocitopenia mediante la inhibición de la gemación plaquetaria de los megacariocitos, lo que produce una trombocitopenia cíclica clásica con nadir plaquetario en el día 8 ó 15 de cada ciclo de 28 días y normalmente está asociado con una recuperación hasta el valor basal al iniciar el siguiente ciclo. Para el control clínico de la trombocitopenia durante el tratamiento con Kyprolis, ver sección 4.4.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

En pacientes que han recibido Kyprolis se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar con desenlace mortal (ver sección 4.4). La incidencia global de acontecimientos tromboembólicos venosos fue mayor en los grupos de Kyprolis de tres estudios de fase 3. En el estudio PX-171-009, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue de un 15,6% en el grupo de KRd y de un 9,0% en el grupo de Rd. Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 5,6% de los pacientes del grupo KRd y en un 3,9% de los pacientes del grupo Rd. La incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos en el estudio 2011-003 fue de un 12,5% en el grupo de Kd y de un 3,3% en el grupo de bortezomib más dexametasona (Vd). Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 3,5% de los pacientes en el grupo Kd y en un 1,8% de los pacientes en el grupo Vd. En el estudio 20160275, la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos fue de un 6,2% en el grupo de KdD y de un 11,1% en el grupo de Kd. Se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado ≥ 3 en un 1,9% de los pacientes en el grupo de KdD y en un 6,5% de los pacientes en el grupo de Kd.

Insuficiencia hepática

Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en el $< 1\%$ de los sujetos de los estudios clínicos con Kyprolis. Para el control clínico de la toxicidad hepática durante el tratamiento con Kyprolis, ver sección 4.4.

Neuropatía periférica

En un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado, en pacientes que recibieron 20/56 mg/m² de Kyprolis como perfusión durante 30 minutos en combinación con dexametasona (Kd, n = 464) frente a bortezomib más dexametasona (Vd, n = 465) se han notificado acontecimientos de neuropatía periférica de grado 2 y superior en un 7% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo Kd, comparado con un 35% en el grupo Vd, en el momento del análisis de SG previsto. En el estudio 20160275, se han notificado casos de grado 2 y superior de neuropatía periférica en el 10,1% de los pacientes con mieloma múltiple en recaída en el grupo de KdD en comparación con el 3,9% del grupo de Kd.

Reacciones a la perfusión

En el estudio 20160275, el riesgo de reacción a la perfusión fue mayor cuando se administró carfilzomib en combinación con daratumumab.

Infecciones del tracto respiratorio

En el estudio 20160275, las infecciones del tracto respiratorio se notificaron como reacciones adversas graves en ambos grupos de tratamiento (27,6% en el grupo de KdD y 15,0% en el grupo de Kd). En el estudio 20160275, la neumonía se notificó como una reacción adversa grave presente en ambos grupos de tratamiento (15,3% en el grupo de KdD y 9,8% en el grupo de Kd). El 1,3% y el 0% de los eventos de los grupos KdD y Kd, respectivamente, fueron mortales.

Neoplasias primarias secundarias

En el estudio 20160275, se notificaron neoplasias primarias secundarias en ambos grupos de tratamiento (1,9% en el grupo de KdD y 1,3% en el grupo de Kd).

Infecciones oportunistas

En el estudio 20160275, se notificaron infecciones oportunistas en ambos grupos de tratamiento (9,4% en el grupo de KdD y 3,9% en el grupo de Kd). Entre las infecciones oportunistas que experimentaron $\geq 1\%$ de los sujetos del grupo de KdD se encuentran el herpes zóster, la candidiasis oral, el herpes oral y el herpes simple.

Reactivación de la hepatitis B

En el estudio 20160275, la incidencia de reactivación de la hepatitis B fue de un 0,6% en el grupo de KdD y de un 0% en el grupo de Kd.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En general, en los estudios clínicos con Kyprolis, la incidencia de determinados acontecimientos adversos (incluidas arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca (ver sección 4.4), disnea, leucopenia y trombocitopenia) fue superior en pacientes de ≥ 75 años que en pacientes de < 75 años.

En el estudio 20160275, el 47% de los 308 pacientes que recibieron KdD a una dosis de 20/56 mg/m² dos veces a la semana tenían ≥ 65 años. En el grupo de KdD del estudio, se presentaron acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento en el 6% de los pacientes de < 65 años y en el 14% de los pacientes de ≥ 65 años. En el grupo de Kd del estudio, estos acontecimientos se presentaron en el 8% de los pacientes de < 65 años y en el 3% de los pacientes de ≥ 65 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Actualmente no se dispone de suficiente información para concluir sobre la seguridad de dosis más elevadas que las evaluadas en los estudios clínicos. Se ha notificado la aparición repentina de

escalofríos, hipotensión, insuficiencia renal, trombocitopenia y linfopenia después de una dosis de 200 mg de Kyprolis administrados de forma errónea.

No existe ningún antídoto específico conocido para la sobredosis de carfilzomib. En caso de sobredosis, se debe controlar al paciente para detectar específicamente las reacciones adversas debidas a Kyprolis descritas en la sección 4.8.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XG02

Mecanismo de acción

Carfilzomib es un tetrapéptido con un grupo epoxicetona inhibidor del proteosoma que se une de forma selectiva e irreversible a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas. Carfilzomib presentó actividad antiproliferativa y proapoptótica en modelos preclínicos de tumores hematológicos. En animales, carfilzomib inhibió la actividad del proteosoma en la sangre y los tejidos y retrasó el crecimiento tumoral en modelos de mieloma múltiple. *In vitro*, carfilzomib presentó una neurotoxicidad mínima y una reacción mínima a las proteasas no proteosómicas.

Efectos farmacodinámicos

La administración intravenosa de carfilzomib produjo una supresión de la actividad proteosómica análoga a la quimotripsina (CT-L) al efectuar la medición en sangre 1 hora después de la primera dosis. Dosis ≥ 15 mg/m² indujeron sistemáticamente a una inhibición ($\geq 80\%$) de la actividad CT-L del proteosoma. Además, la administración de carfilzomib a 20 mg/m² produjo una inhibición de la proteína latente de membrana 2 (LMP2) y las subunidades del complejo multicatalítico de endopeptidasa tipo 1 (MECL1) del inmunoproteosoma del 26% al 32% y del 41% al 49%, respectivamente. La inhibición del proteosoma se mantuvo durante ≥ 48 horas después de la primera dosis de carfilzomib en cada semana de administración. La administración combinada de lenalidomida y dexametasona no afectó a la inhibición del proteosoma.

Con la dosis más alta de 56 mg/m², no sólo se observó un incremento en la inhibición de las subunidades CT-L ($\geq 90\%$) comparado con la dosis de 15 a 20 mg/m², sino también una mayor inhibición de otras subunidades del proteosoma (LMP7, MECL1, y LMP2). Hubo un incremento en la inhibición de las subunidades LMP7, MECL1 y LMP2 de aproximadamente un 8%, 23% y 34% respectivamente con la dosis de 56 mg/m², comparado con dosis de 15 a 20 mg/m². Se alcanzó una inhibición similar del proteosoma con perfusiones de carfilzomib de 2 a 10 minutos y a 30 minutos en los 2 niveles de dosis (20 y 36 mg/m²) en los que se analizó.

Eficacia clínica y seguridad

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída – estudio PX-171-009 (ASPIRE)

La seguridad y la eficacia de Kyprolis se evaluó en un estudio aleatorizado, multicéntrico y abierto de 792 pacientes con mieloma múltiple en recaída, en el que se evaluó la combinación de Kyprolis con lenalidomida y dexametasona frente a lenalidomida y dexametasona, aleatorizados con una distribución 1:1.

Este estudio evaluó Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 27 mg/m² en el ciclo 1, día 8, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 10 minutos. El tratamiento con Kyprolis se administró durante un máximo de 18 ciclos a menos que se retirase de forma prematura debido a la progresión de la enfermedad o a una toxicidad inaceptable. La administración de lenalidomida y dexametasona se podía continuar hasta la progresión o una toxicidad inaceptable.

Los pacientes con las siguientes características fueron excluidos del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA, o infarto de miocardio en los últimos 4 meses, progresión de la enfermedad durante el tratamiento con cualquier régimen conteniendo bortezomib, o progresión durante los 3 primeros meses al iniciar el tratamiento con lenalidomida y dexametasona, o progresión durante cualquier período del tratamiento si lenalidomida y dexametasona eran la línea de tratamiento más reciente del sujeto. Los criterios de selección permitieron la inclusión en el estudio de un subgrupo pequeño de pacientes con mieloma refractario a bortezomib (n = 118) o lenalidomida (n = 57). Los pacientes incluidos en el estudio se consideraron refractarios a un tratamiento si cumplían cualquiera de los siguientes 3 criterios: no respondían (< respuesta mínima) a ningún régimen, progresión durante cualquier tratamiento, o progresión dentro de los 60 días tras finalizar cualquier régimen. Este estudio no evaluó la relación beneficio/riesgo en la población refractaria más amplia.

El estatus de la enfermedad y las otras características basales estuvieron equilibradas entre los dos grupos, incluyendo la edad (64 años, rango de 31-91 años), el género (56% varones), el estado funcional ECOG (48% con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistente en subtipos genéticos t(4;14), t(14;16), o delección de 17p en ≥ 60% de las células plasmáticas (13%), mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (47%), y la enfermedad en estadio III del ISS basal (20%). Los sujetos habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento previas (mediana de 2), que incluían tratamiento previo con bortezomib (66%), talidomida (44%) y lenalidomida (20%).

Los resultados del estudio PX-171-009 se resumen en la tabla 7 y en la figura 1 y figura 2.

Tabla 7. Resumen del análisis de eficacia del estudio PX-171-009 sobre mieloma múltiple en recaída

| | Tratamiento combinado KRd | |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| | Grupo KRd ^a (n = 396) | Grupo Rd ^a (n = 396) |
| Mediana de SLP en meses (IC del 95%) | 26,3 (23,3; 30,5) | 17,6 (15,0; 20,6) |
| HR (IC del 95%); valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001 | |
| Mediana de SG en meses (IC del 95%) | 48,3 (42,4; 52,8) | 40,4 (33,6; 44,4) |
| HR (IC del 95%); valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,79 (0,67; 0,95); 0,0045 | |
| TRG, n (%) | 345 (87,1) | 264 (66,7) |
| RCe | 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 del 95% de la TRG | 83,4; 90,3 | 61,8; 71,3 |
| Valor <i>p</i> unilateral | < 0,0001 | |

KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; SG = supervivencia global; TRG = tasa de respuesta global; RCe = respuesta completa estricta; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena; RP = respuesta parcial; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European society for blood and marrow transplantation

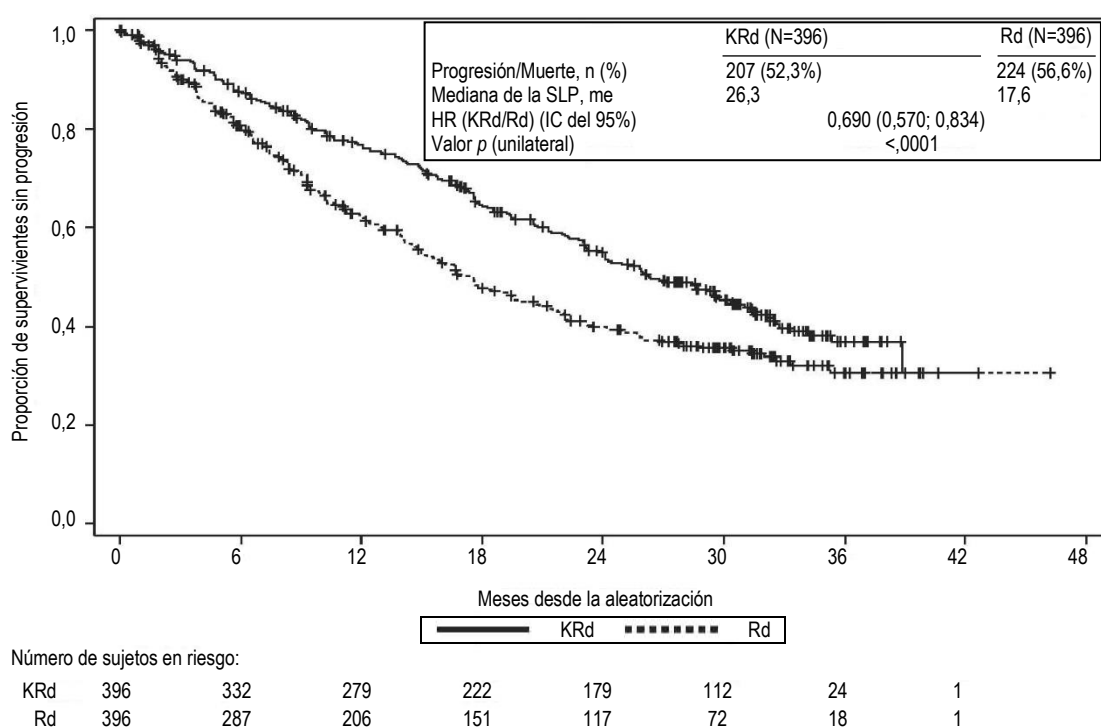
^a. Según lo determinado por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBMT

^b. Estadísticamente significativo

Los pacientes del grupo de Kyprolis, lenalidomida y dexametasona (KRd) mostraron una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) en comparación con los del grupo de lenalidomida y dexametasona (Rd) (HR = 0,69; con un valor p unilateral < 0,0001), que representa una mejora del 45% en la SLP o una reducción del 31% en el riesgo de acontecimientos determinados por parte de un Comité de Revisión Independiente (CRI) mediante el uso de criterios de respuesta objetiva estándar del International Myeloma Working Group (IMWG)/European Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

El beneficio de SLP de KRd se observó sistemáticamente en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes ≥ 75 años de edad (n = 96), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo (n = 100) o desconocido (n = 375) y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 - < 50 ml/min (n = 56).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión en el mieloma múltiple en recaída^a



GRH0219EN.v1

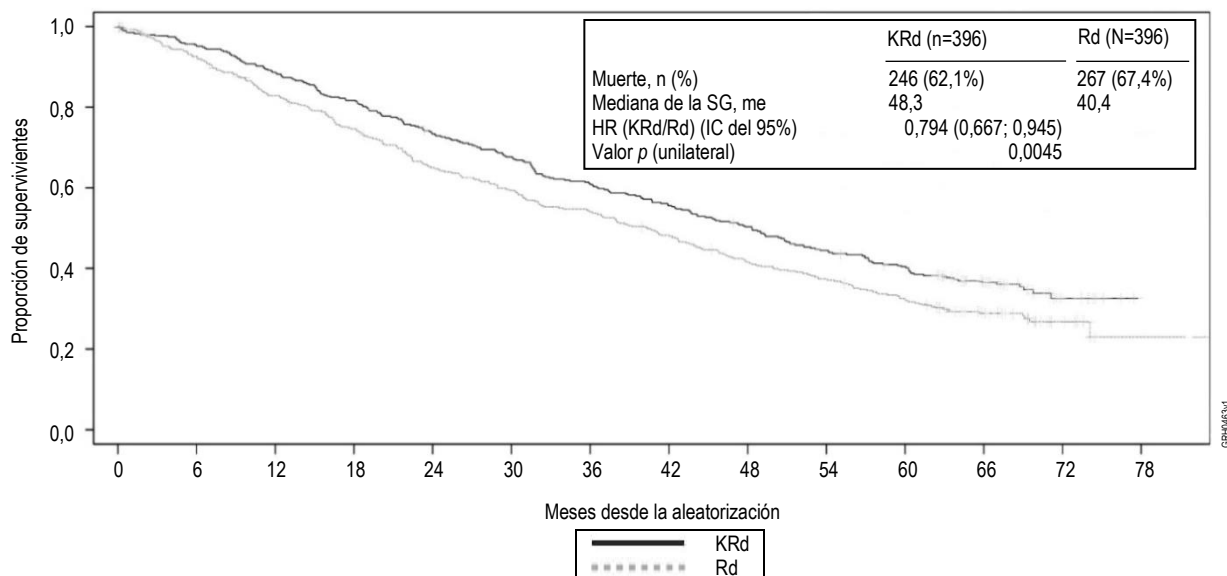
KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida, dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IMWG = International Myeloma Working Group; EBMT = European Blood and Marrow Transplantation; me = meses

Nota: La respuesta y los resultados farmacodinámicos fueron determinados mediante los criterios de respuesta objetiva estándar de IMWG/EBMT.

^a. Estudio PX-171-009

Se realizó un análisis previsto inicialmente de la supervivencia global (SG) después de 246 muertes en el grupo de KRd y 267 muertes en el grupo de Rd. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 67 meses. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes incluidos en el grupo de KRd en comparación con los pacientes del grupo Rd. Los pacientes en el grupo de KRd presentaron una reducción del riesgo de muerte en un 21%, comparado con los pacientes del grupo Rd (HR = 0,79; IC del 95%: 0,67; 0,95; valor p = 0,0045). La mediana de SG mejoró 7,9 meses en pacientes del grupo KRd respecto a los pacientes del grupo Rd (ver tabla 7 y figura 2).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de mieloma múltiple en recaída^a



Número de sujetos en riesgo:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona; SG = supervivencia global; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; me = meses

^a. Estudio PX-171-009

Los pacientes tratados con KRd notificaron una mejora del Estado de Salud Global, con puntuaciones de Estado de Salud Global/Calidad de Vida (QoL) más elevadas en comparación con Rd durante 18 ciclos de tratamiento (multiplicidad sin ajustar valor p unilateral = 0,0001) determinadas con EORTC QLQ-C30, un instrumento validado en el mieloma múltiple.

Kyprolis en combinación con dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída – estudio 2011-003 (ENDEAVOR)

La seguridad y la eficacia de Kyprolis se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kyprolis más dexametasona (Kd) comparado con bortezomib más dexametasona (Vd). Fueron incluidos y aleatorizados un total de 929 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (464 en el grupo Kd; 465 en el grupo Vd).

Este estudio evaluó Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m², que fue incrementada a 56 mg/m² en el ciclo 1, día 8, administrado 2 veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos hasta la progresión o toxicidad inaceptable.

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo Vd podían recibir bortezomib por vía intravenosa (n = 108) o por vía subcutánea (n = 357). Los pacientes con las siguientes características se excluyeron del estudio: tasas de aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III a IV de la NYHA, infarto de miocardio en los últimos 4 meses o aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%. Los criterios de inclusión del estudio permitieron incluir pacientes previamente tratados con carfilzomib (n = 3) o bortezomib (n = 502), siempre y cuando los pacientes tuvieran al menos una respuesta parcial (RP) al tratamiento con el inhibidor del proteosoma previa, no fueran retirados del tratamiento con el inhibidor del proteosoma debido a la toxicidad, y hubieran tenido al menos un intervalo libre de tratamiento con el inhibidor del proteosoma de 6 meses desde la última dosis.

Los datos demográficos y las características basales del estudio 2011-003 estuvieron equilibradas entre los dos grupos, incluido el tratamiento previo con bortezomib (54%), el tratamiento previo con lenalidomida (38%), refractario a lenalidomida (25%), la edad (65 años, rango 30-89 años), el sexo (51% de varones), el estado funcional ECOG (45% con estado funcional 1), las mutaciones genéticas de alto riesgo, consistiendo en subtipos genéticos t(4;14) o t(14;16) en el 10% o más de las células plasmáticas cribadas, o delección 17p en $\geq 20\%$ de células plasmáticas (23%), las mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o no se analizaron (9%) y de enfermedad en estadio III del ISS basal (24%).

Los resultados del estudio 2011-003 se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Resumen del análisis de eficacia en mieloma múltiple en recaída estudio 2011-003

| | Grupo Kd (n = 464) | Grupo Vd (n = 465) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| Mediana de SLP en meses (IC del 95%) ^a | 18,7 (15,6; NE) | 9,4 (8,4; 10,4) |
| HR (IC del 95%); valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001 | |
| Mediana de supervivencia global en meses (IC del 95%) | 47,6 (42,5; NE) | 40,0 (32,6; 42,3) |
| HR (IC del 95%); valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,791 (0,65; 0,96); 0,010 | |
| TRG, n (%) ^{a, c} | 357 (76,9) | 291 (62,6) |
| \geq RC ^d | 58 (12,5) | 29 (6,2) |
| \geq RPMB ^e | 252 (54,3) | 133 (28,6) |
| IC del 95% de la TRG | 72,8; 80,7 | 58,0; 67,0 |
| Valor <i>p</i> unilateral ^b | < 0,0001 | |

Kd = Kyprolis más dexametasona; Vd = bortezomib más dexametasona; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; HR = hazard ratio; TRG = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena

^a. Estas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente

^b. Estadísticamente significativo

^c. La respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, RPMB, RC, o RCs

^d. Estadísticamente significativo, Valor *p* unilateral = 0,0005

^e. Estadísticamente significativo, Valor *p* unilateral = 0,0001

El estudio mostró una mejora significativa en la SLP en pacientes del grupo Kd, respecto a los pacientes del grupo Vd (HR: 0,53; IC del 95%: 0,44; 0,65 [valor *p* < 0,0001]) (ver figura 3).

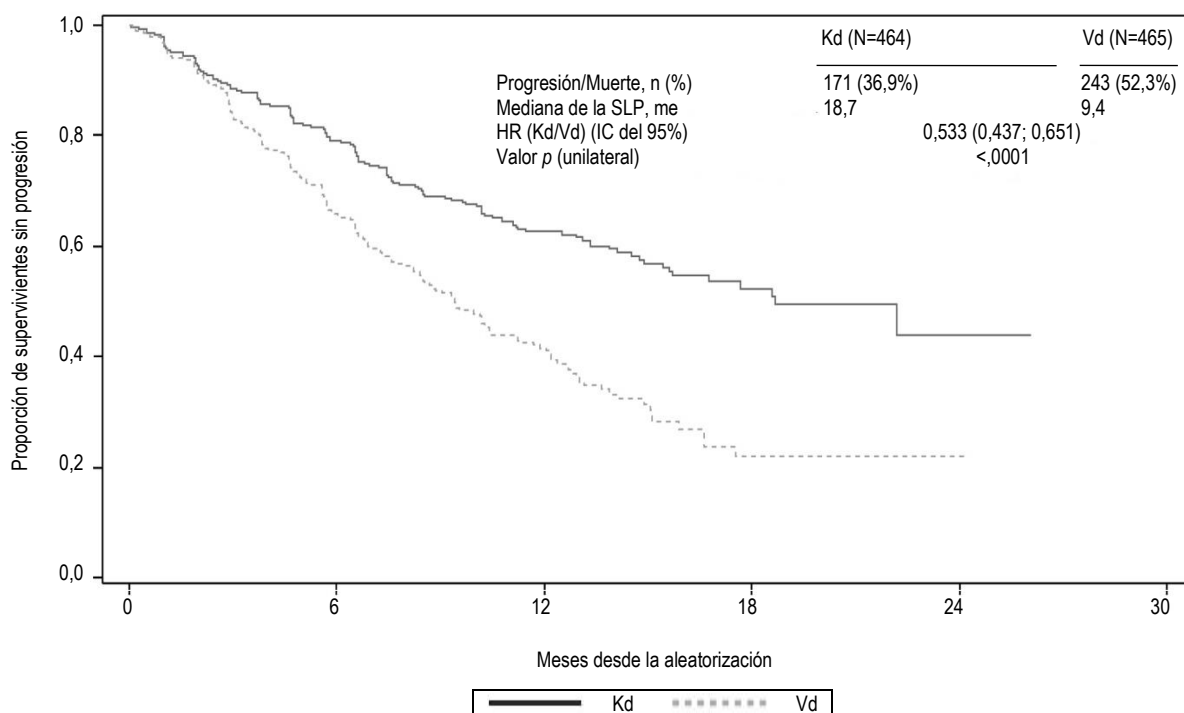
Se observaron resultados similares en la SLP, en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR 0,56; IC del 95%: 0,44; 0,73) y pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con bortezomib (HR 0,48; IC del 95%: 0,36; 0,66).

El beneficio de la SLP de Kd fue consistentemente observado en todos los subgrupos, incluidos pacientes ≥ 75 años (n = 143), pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo (n = 210), y pacientes con un aclaramiento de creatinina basal de 30 - < 50 ml/min (n = 128).

En pacientes que recibieron previamente bortezomib (54%), la mediana de SLP fue 15,6 meses en el grupo Kd, frente a 8,1 meses en el grupo de Vd (HR = 0,56; IC del 95% : 0,44; 0,73), la TRG fue 71,2% frente a 60,3%.

En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (38%), la mediana de SLP fue 12,9 meses en el grupo de Kd frente a 7,3 meses en el grupo de Vd (HR = 0,69, IC del 95% : 0,52; 0,92), la TRG fue 70,1% frente a 59,3%. En pacientes refractarios a lenalidomida (25%), la mediana de SLP fue 8,6 meses en el grupo de Kd frente a 6,6 meses en el grupo Vd (HR = 0,80, IC del 95% : 0,57; 1,11), la TRG fue 61,9% frente a 54,9%.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión determinado por el CRI (población por intención a tratar) estudio 2011-003



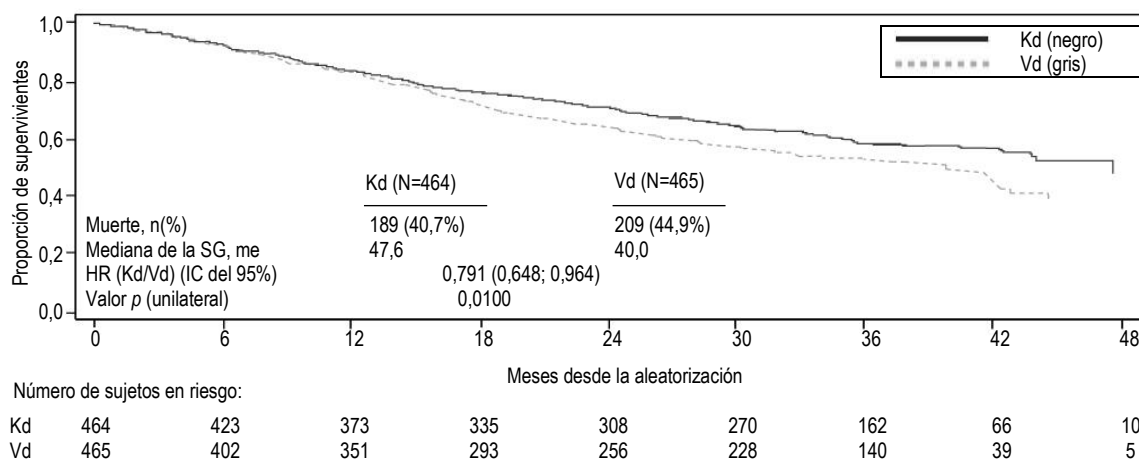
Número de sujetos en riesgo:

| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|----|-----|-----|-----|----|----|----|
| Kd | 464 | 331 | 144 | 41 | 4 | 0 |
| Vd | 465 | 252 | 81 | 12 | 1 | 0 |

Kd = Kyprolis más dexametasona; Vd = bortezomib más dexametasona; SLP = supervivencia libre de progresión; me = meses; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza;

Se realizó un segundo análisis intermedio previsto inicialmente de SG después de 189 muertes en el grupo Kd y 209 muertes en el grupo Vd. En el momento del análisis, se registraron el 80 % de los eventos especificados. La mediana de seguimiento fue de 37 meses, aproximadamente. Se observó una ventaja estadísticamente significativa en la SG en pacientes del grupo Kd en comparación con los pacientes del grupo Vd (HR = 0,791; IC del 95%: 0,65; 0,96; valor de $p = 0,010$) (ver figura 4).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de mieloma múltiple en recaída estudio 2011-003



GRH0131 v4

Kd = Kyprolis más dexametasona; Vd = bortezomib más dexametasona; SG = supervivencia global; me = meses; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza

Kyprolis en combinación con daratumumab y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario – estudio 20160275 (CANDOR)

La seguridad y la eficacia de Kyprolis se evaluó en un ensayo de superioridad de fase 3 aleatorizado, abierto y multicéntrico de Kyprolis más daratumumab y dexametasona (KdD) comparado con Kyprolis más dexametasona (Kd). Fueron incluidos y aleatorizados en una relación de 2:1 un total de 466 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que habían recibido previamente de 1 a 3 líneas de tratamiento (312 en el grupo de KdD y 154 en el grupo de Kd).

En los grupos de KdD y Kd, se evaluó Kyprolis a una dosis inicial de 20 mg/m², que se aumentó a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1, administrado dos veces a la semana en 3 de cada 4 semanas como perfusión durante 30 minutos.

Los pacientes con alguna de las siguientes condiciones fueron excluidos del ensayo: diagnóstico de asma crónico moderado o grave en los 2 últimos años, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un VEM1 de < 50% del valor predictivo normal o insuficiencia cardíaca congestiva activa.

Por lo general, los datos demográficos y las características basales eran similares en los dos grupos, incluidos el sexo (57,5% de varones); la raza (78,5% de raza blanca); la edad (64 años, rango 29-84 años); el tratamiento previo con bortezomib (90%); refractario a bortezomib (29%); las mutaciones genéticas de alto riesgo, que consistieron en subtipos genéticos t(4; 14), t(14; 16) o deleción de 17p (16%) y mutaciones genéticas de riesgo desconocido, que incluyeron sujetos con resultados que no se recogieron o con resultados incorrectos o insuficientes (51%). En el grupo de KdD, la proporción de sujetos con ≥ 75 años (9,0%) era inferior a la del grupo de Kd (14,3%). La mediana (rango) de líneas de tratamiento previas de los sujetos era de 2,0 (1 a 4). En el grupo de KdD, la proporción de sujetos que había recibido un trasplante (62,5 %) era superior a la del grupo de Kd (48,7%). Solo 1 paciente del grupo de KdD había recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-CD38 anteriormente.

Los resultados del análisis principal del estudio 20160275 se resumen en la tabla 9 y en las figuras 5 y 6.

Tabla 9. Resumen de eficacia del estudio 20160275 en el análisis principal

| | Grupo KdD (N=312) | Grupo Kd (N=154) |
|---|------------------------------|-----------------------------|
| Mediana de SLP en meses (IC del 95%) ^a | NE (NE, NE) | 15,8 (12,1; NE) |
| HR (IC del 95%); valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,630 (0,464; 0,854); 0,0014 | |
| TRG (%) (IC del 95%) ^{a, c} | 84,3 (79,8; 88,1) | 74,7 (67,0; 81,3) |
| Categoría de respuesta, n(%) | | |
| N con respuesta | 263 | 115 |
| RC | 89 (28,5) | 16 (10,4) |
| EMR [-] RC | 43 (13,8) | 5 (3,2) |
| RPMB | 127 (40,7) | 59 (38,3) |
| RP | 47 (15,1) | 40 (26,0) |
| Odds ratio | 1,925 (1,184; 3,129) | |
| Valor <i>p</i> unilateral ^b | 0,0040 | |
| EMR [-] RC a los 12 meses | 12,5 (9,0; 16,7) | 1,3 (0,2; 4,6) |
| Odds ratio | 11,329 (2,703; 47,476) | |
| Valor <i>p</i> unilateral ^b | < 0,0001 | |

KdD = Kyprolis más dexametasona y daratumumab; Kd = Kyprolis más dexametasona; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; HR = hazard ratio; TRG = tasa de respuesta global; RC = respuesta completa; RPMB = respuesta parcial muy buena; EMR [-] RC = respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa

^a. Estas variables fueron determinadas por un Comité de Revisión Independiente con el uso de los criterios de respuesta de IMWG

^b. Estadísticamente significativo

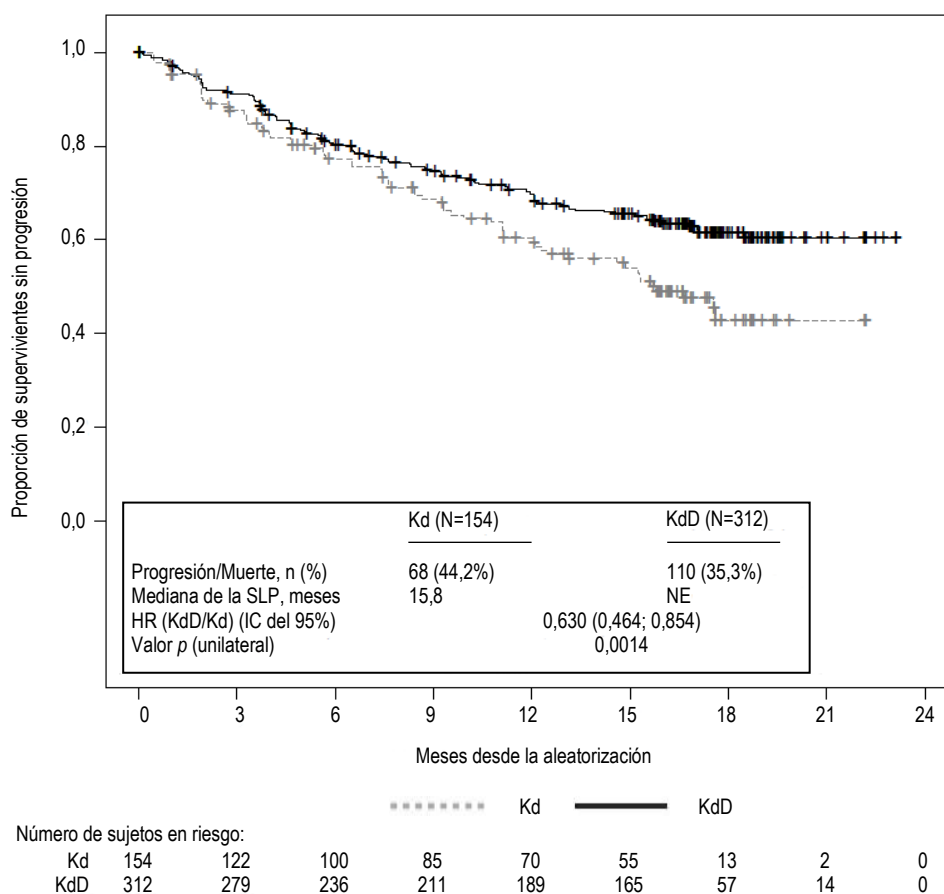
^c. La respuesta global está definida como el alcance de una mejor respuesta global de RP, RPMB, RC o mejor
Fecha de corte de datos para el análisis principal: 14 de julio de 2019.

En el momento del análisis de la SLP principal, con el ensayo se demostró una mejora en la SLP en el grupo de KdD en comparación con el grupo de Kd (hazard ratio [HR] = 0,630; IC del 95%: 0,464; 0,854; *p* = 0,0014) que representa un 37% de reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en los pacientes tratados con KdD. La mediana de SLP no fue estimable en el grupo de KdD y fue de 15,8 meses en el grupo de Kd.

En pacientes que habían recibido previamente lenalidomida (42,3%), la mediana de SLP fue NE en el grupo de KdD, frente a 12,1 meses en el grupo de Kd (HR = 0,52; IC del 95%: 0,34; 0,80), la TRG fue 78,9% frente a 74,3% (OR = 1,29; IC del 95%: 0,65; 2,54) y la EMR [-] RC a los 12 meses fue 11,4% frente a 0,0% (OR = NE, IC del 95%: NE; NE). En pacientes refractarios a lenalidomida (33%), la mediana de SLP fue NE en el grupo de KdD frente a 11,1 meses en el grupo de Kd (HR = 0,45; IC del 95%: 0,28; 0,74), la TRG fue 79,8% frente a 72,7% (OR = 1,48; IC del 95%: 0,69; 3,20) y la EMR [-] RC a los 12 meses fue 13,1% frente a 0,0% (OR = NE, IC del 95%: NE; NE).

Los datos disponibles sobre la población de edad avanzada (≥ 75 años) son limitados. En el estudio 20160275 participaron un total de 43 pacientes de más de 75 años (25 pacientes en el grupo de KdD y 18 pacientes del grupo de Kd). Se observó un HR de 1,459 (IC del 95%: 0,504; 4,223) en la SLP. El riesgo de desarrollar acontecimientos adversos con desenlace mortal durante el tratamiento fue mayor entre los sujetos de ≥ 65 años (ver sección 4.8). El tratamiento con KdD debe utilizarse con precaución en los pacientes de ≥ 75 años después de tener en cuenta los beneficios/riesgos posibles a nivel individual.

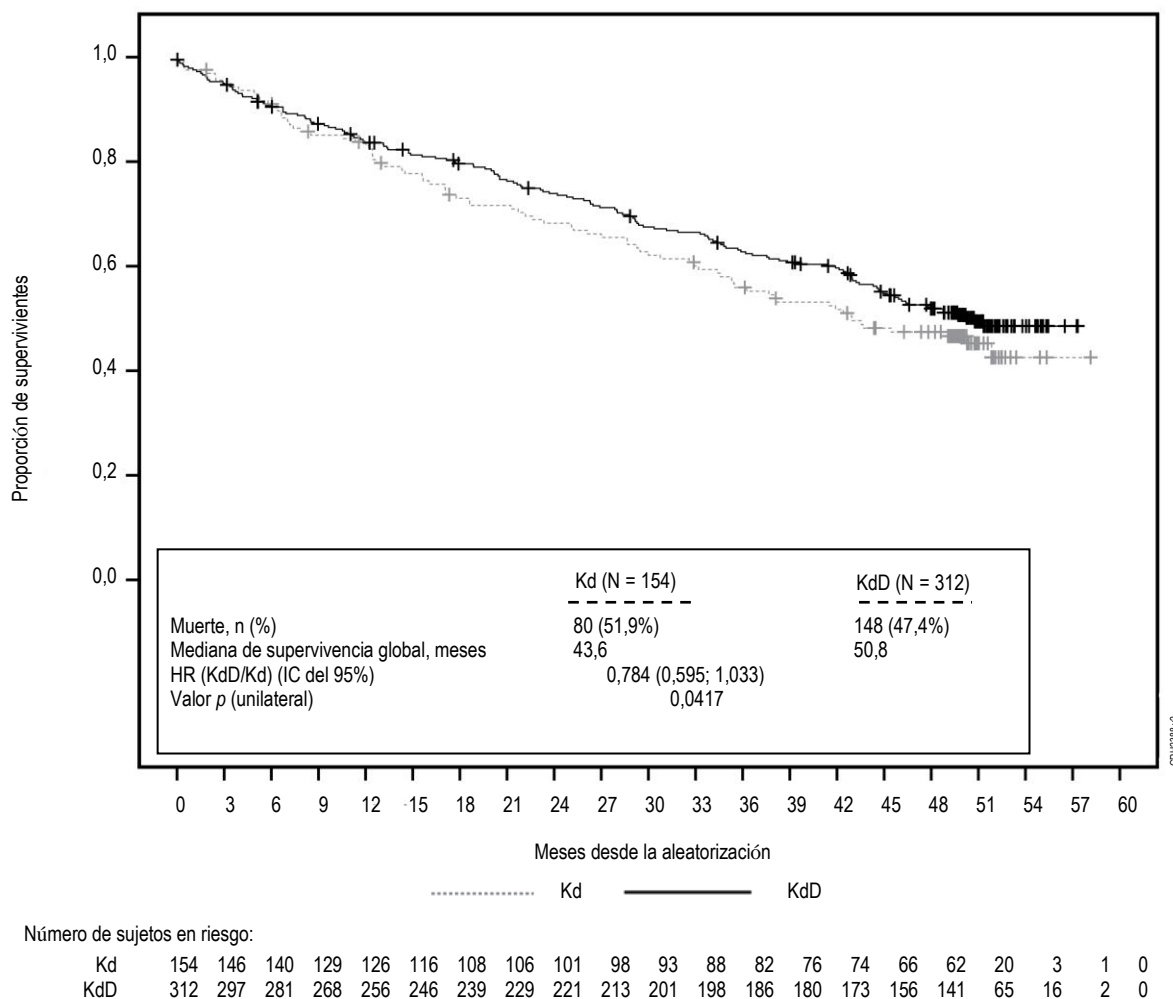
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (población con intención de tratar) determinada por el CRI del estudio 20160275



La TRG de los pacientes del grupo de KdD fue del 84,3% y del 74,7% en el grupo de Kd (ver tabla 9). La duración media de la respuesta fue no estimable para el grupo de KdD y para el grupo de Kd fue de 16,6 meses (13,9; NE). El tiempo medio hasta la respuesta fue de 1,0 (1; 14) meses para el grupo de KdD y de 1,0 (1; 10) meses para el grupo de Kd.

En el momento del análisis final, 148 sujetos (47,4%) en el grupo de KdD y 80 sujetos (51,9%) en el grupo de Kd habían fallecido. La mediana de la SG (IC del 95%) fue de 50,8 (44,7; NE) meses para el grupo de KdD y de 43,6 (35,3; NE) meses para el grupo de Kd, con un HR (KdD/Kd) de 0,784 (IC del 95%: 0,595; 1,033; valor p unilateral = 0,0417). Este valor p unilateral no cumplió el nivel de significación estadística de 0,021 en este análisis final. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 50,6 meses en el grupo de KdD y de 50,1 meses en el grupo de Kd.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el estudio 20160275



Kyprolis en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída

Se ha generado experiencia clínica adicional con Kyprolis en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple refractario y en recaída. El estudio PX-171-011 fue un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto (n = 315; requería exposición a ≥ 3 tratamientos previos). Los pacientes incluidos en el estudio PX-171-011 recibieron un tratamiento previo más fuerte con una función orgánica y medular inferior en comparación con los del estudio PX-171-009. PX-171-011 evaluó Kyprolis en monoterapia frente a un grupo control (corticosteroides y ciclofosfamida). El estudio no cumplió su variable primaria de eficacia de demostrar superioridad en supervivencia global de Kyprolis en monoterapia frente al grupo control activo (HR = 0,975 [IC del 95%: 0,760, 1,249]). PX-171-003A1 fue un estudio de fase 2 de un solo grupo (n = 266; requería exposición a ≥ 2 tratamientos previos), que cumplió su variable primaria de eficacia de la TRG evaluada por el CRI (22,9%).

Electrofisiología cardíaca

Se realizó una evaluación de los posibles efectos adversos de carfilzomib sobre la función cardíaca analizando, por la lectura central a ciegas, un triplicado de ECG en 154 sujetos con neoplasias avanzadas, incluyendo mieloma múltiple. El efecto de carfilzomib en la repolarización cardíaca usando el intervalo QT con la corrección de Fridericia (intervalo QTcF) y el análisis de las relaciones de la concentración con el QTc, no muestra señales claras de ningún efecto relacionado con la dosis. La cota superior de un intervalo de confianza (IC) del 95% de un sólo lado para un efecto predictivo sobre el QTcF a C_{max} fue 4,8 ms. Con la corrección de Bazett (intervalo QTcB), la cota superior de un

intervalo de confianza (IC) del 95% de un sólo lado para un efecto predictivo sobre el QTcB a C_{max} fue 5,9 ms.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Kyprolis en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La C_{max} y el AUC después de una perfusión intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² fueron de 4.232 ng/ml y 379 ng•h/ml, respectivamente. Después de repetidas dosis de Kyprolis a 15 y 20 mg/m², la exposición sistémica (AUC) y la semivida fueron similares en los días 1 y 15 ó 16 del ciclo 1, lo que indica que no se produjo una acumulación sistémica de carfilzomib. A dosis entre 20 y 56 mg/m², parece que se produjo un aumento de la exposición dependiente de la dosis.

Una perfusión de 30 minutos mostró una semivida y una AUC similar, pero una C_{max} entre 2 y 3 veces inferior en comparación con la observada con una perfusión de 2 a 10 minutos de la misma dosis. Después de una perfusión de 30 minutos de la dosis de 56 mg/m², la AUC (948 ng•h/ml) fue aproximadamente 2,5 veces mayor respecto a la observada con la dosis de 27 mg/m², y la C_{max} (2.079 ng/ml) fue inferior a la comparada con la de 27 mg/m² durante la perfusión de 2 a 10 minutos.

Distribución

El volumen de distribución medio en el estado estable de una dosis de 20 mg/m² de carfilzomib fue de 28 l. Al realizar pruebas *in vitro*, la unión de carfilzomib a las proteínas plasmáticas humanas fue, en promedio, del 97% sobre el intervalo de concentración de 0,4 a 4 micromolar.

Biotransformación

Carfilzomib se metabolizó rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes determinados en el plasma humano y en la orina, y generados *in vitro* por hepatocitos humanos, fueron fragmentos peptídicos y el diol de carfilzomib, lo que indica que la escisión por peptidasas y la hidrólisis de los epóxidos fueron las vías principales de metabolismo. Los mecanismos mediados por el citocromo P450 desempeñaron un papel menor en el metabolismo global de carfilzomib. Se desconoce la actividad biológica de los metabolitos.

Eliminación

Después de la administración intravenosa de dosis ≥ 15 mg/m², carfilzomib fue eliminado rápidamente de la circulación sistémica con una semivida de ≤ 1 hora en el día 1 del ciclo 1. El aclaramiento sistémico fue de entre 151 y 263 l/hora, y superó el flujo sanguíneo hepático, lo que indica que carfilzomib se eliminó en gran parte extrahepáticamente. Carfilzomib se elimina principalmente por medio del metabolismo con la excreción posterior de sus metabolitos en la orina.

Poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la edad, el sexo o la raza no tienen efectos sobre la farmacocinética de carfilzomib.

Insuficiencia hepática

Un estudio farmacocinético evaluó 33 pacientes con neoplasias avanzadas en recaída o en progresión (tumores sólidos; n = 31 o neoplasias hematológicas; n = 2), que tenían función hepática normal (bilirrubina \leq del límite superior normal [LSN]; aspartato aminotransferasa [AST] \leq LSN, n = 10), insuficiencia hepática leve (bilirrubina $> 1-1,5 \times$ LSN o AST $>$ LSN, pero bilirrubina \leq LSN, n = 14), o insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $> 1,5-3 \times$ LSN; cualquiera AST, n = 9). La farmacocinética de carfilzomib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina $> 3 \times$ LSN y cualquiera AST). Kyprolis, como agente único, se administró por vía intravenosa durante 30 minutos a 20 mg/m² los días 1 y 2 y a 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16 del ciclo 1. Si era tolerado, los pacientes recibían 56 mg/m² al inicio del ciclo 2. El estado de la función hepática basal no tuvo ningún efecto señalado en la exposición total sistémica (AUC_{final}) de carfilzomib tras la administración única o de dosis repetidas (la relación de la media geométrica en AUC_{final} de una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 para insuficiencias leves y moderadas frente a la función hepática normal fue 144,4% y 126,1%, respectivamente; y a la dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1 fue 144,7% y 121,1%). Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada, que presentaban tumores sólidos, hubo una mayor incidencia en sujetos con función anormal hepática, acontecimientos adversos \geq grado 3 o graves, comparado con sujetos con una función hepática normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de carfilzomib se estudió en dos ensayos específicos de insuficiencia renal.

El primer estudio se llevó a cabo en 50 pacientes con mieloma múltiple y con una función renal normal (ClCr > 80 ml/min, n = 12), leve (ClCr 50-80 ml/min, n = 12), moderada (ClCr 30-49 ml/min, n = 10), y grave (ClCr < 30 ml/min, n = 8), y pacientes en diálisis crónica (n = 8). Kyprolis, como agente único, se administró por vía intravenosa de 2 a 10 minutos en dosis hasta 20 mg/m². Se recogieron datos farmacocinéticos de pacientes después de la dosis de 15 mg/m² en el ciclo 1 y la de 20 mg/m² en el ciclo 2. El segundo estudio se llevó a cabo en 23 pacientes con mieloma múltiple en recaída y con aclaramiento de creatinina ≥ 75 ml/min (n = 13) y pacientes con un estado de enfermedad renal terminal (ERT) que requirieron diálisis (n = 10). Los datos farmacocinéticos se recogieron de pacientes después de la administración de una dosis de 27 mg/m² con una perfusión de 30 minutos en el ciclo 1, día 16 y de una dosis de 56 mg/m² en el ciclo 2, día 1.

Los resultados de ambos estudios mostraron que el estado de la función renal no tuvo efecto marcado en la exposición a carfilzomib después de una administración de dosis única o repetidas. La relación de la media geométrica en el AUC_{final} a una dosis de 15 mg/m² en el ciclo 1, día 1 para una insuficiencia renal leve, moderada, grave y diálisis crónica frente a la función renal normal fue de 124,36%, 111,07%, 84,73% y 121,72% respectivamente. Las relaciones de la media geométrica en el AUC_{final} a una dosis de 27 mg/m² en el ciclo 1, día 16 y a 56 mg/m² en ciclo 2, día 1 para una ERT frente a la función renal normal fue 139,72% y 132,75%, respectivamente. En el primer estudio, el metabolito M14, un fragmento de péptido y el metabolito circulante más abundante, aumentó entre 2 y 3 veces en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, respectivamente, y 7 veces en pacientes que requerían una diálisis (basado en el AUC_{final}). En el segundo estudio, las exposiciones de M14 fueron mayores (aproximadamente 4 veces) en pacientes con un ERT que en sujetos con una función renal normal. Este metabolito no tiene actividad biológica conocida. Los acontecimientos adversos graves relacionados con el empeoramiento de la función renal, fueron más frecuentes en pacientes con una disfunción renal inicial (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carfilzomib fue clastogénico en la prueba *in vitro* de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica. Carfilzomib no fue mutagénico en la prueba *in vitro* de mutación inversa en bacterias (Ames) y no fue clastogénico en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratones.

Los monos a los que se administró una única dosis en bolo por vía intravenosa de carfilzomib a 3 mg/kg (que corresponde a 36 mg/m² y es similar a la dosis recomendada en los humanos, de 27 mg/m² según el ASC) presentaron hipotensión, aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de los niveles séricos de troponina T. La administración intravenosa repetida en bolo de carfilzomib a ≥ 2 mg/kg/dosis en ratas y 2 mg/kg/dosis en monos con el uso de pautas posológicas similares a las utilizadas clínicamente, produjeron mortalidades causadas por toxicidades en los sistemas cardiovascular (insuficiencia cardíaca, fibrosis cardíaca, acumulación de líquido pericárdico, hemorragia/degeneración cardíaca), gastrointestinal (necrosis/hemorragia), renal (glomerulonefropatía, necrosis tubular, disfunción) y pulmonar (hemorragia/inflamación). La dosis de 2 mg/kg/dosis en ratas es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada en humanos, de 27 mg/m², basada en el ASC. La dosis más alta no gravemente tóxica de 0,5 mg/kg en monos, dio lugar a una inflamación intersticial en el riñón junto con glomerulopatía leve y ligera inflamación del corazón. Estos hallazgos se notificaron a 6 mg/m² que están por debajo de la dosis recomendada en humanos de 27 mg/m².

No se han realizado estudios de fertilidad con carfilzomib. No se observaron efectos sobre los tejidos reproductivos durante los estudios de toxicidad en ratas y monos a dosis repetidas durante 28 días o en estudios de toxicidad crónicos de 6-meses en ratas y 9-meses en monos. Carfilzomib causó toxicidad embriofetal en conejos gestantes a dosis inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis recomendada. Carfilzomib administrado en ratas gestantes durante el período de organogénesis no fue teratogénico a dosis de hasta 2 mg/kg/día que es aproximadamente la mitad de la dosis recomendada de 27 mg/m² en humanos, basándose en el ASC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sulfobutil éter beta-ciclodextrina sódica

Ácido cítrico anhidro (E330)

Hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Kyprolis en polvo para solución para perfusión no debe mezclarse con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable.

6.3 Período de validez

Vial de polvo (sin abrir)

3 años.

Solución reconstituida

La estabilidad química y física en uso de las soluciones reconstituidas en el vial, la jeringa o la bolsa intravenosa ha sido demostrada durante 24 horas a entre 2°C y 8°C o durante 4 horas a 25°C. El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas a entre 2°C y 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el producto en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión

Vial transparente de vidrio de tipo I de 10 ml, cerrado con tapón de elastómero con laminado de fluoropolímero y precinto de aluminio con tapa *flip off* de plástico azul claro.

Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión

Vial transparente de vidrio de tipo I de 30 ml, cerrado con tapón de elastómero con laminado de fluoropolímero y precinto de aluminio con tapa *flip off* de plástico naranja.

Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión

Vial transparente de vidrio de tipo I de 50 ml, cerrado con tapón de elastómero con laminado de fluoropolímero y precinto de aluminio con tapa *flip off* de plástico púrpura.

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Carfilzomib es un agente citotóxico. Por lo tanto, Kyprolis debe manipularse y prepararse con precaución. Se recomienda el uso de guantes y de otros equipos protectores.

Reconstitución y preparación para la administración intravenosa

Los viales de Kyprolis no contienen conservantes antimicrobianos y están destinados a un solo uso. Se debe aplicar una técnica aséptica adecuada.

La solución reconstituida contiene carfilzomib a una concentración de 2 mg/ml. Leer las instrucciones de preparación completas antes de la reconstitución:

1. Calcular la dosis (mg/m^2) y el número de viales de Kyprolis necesarios teniendo en cuenta el ASC basal del paciente. Los pacientes con un ASC superior a $2,2 \text{ m}^2$ deben recibir una dosis basada en una superficie corporal de $2,2 \text{ m}^2$. No es necesario efectuar ajustes de la dosis para cambios de peso $\leq 20\%$.
2. Extraer el vial de la nevera justo antes de su uso.
3. Utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para reconstituir de forma aséptica cada vial inyectando lentamente 5 ml (para el vial de 10 mg), 15 ml (para el vial de 30 mg) o 29 ml (para el vial de 60 mg) de agua estéril para preparaciones inyectables a través del tapón y dirigiendo la solución hacia la PARED INTERNA DEL VIAL para minimizar la formación de espuma.
4. Girar y/o invertir el vial suave y lentamente durante aproximadamente 1 minuto, o hasta que se complete la disolución. NO AGITAR. Si se forma espuma, dejar que la solución se asiente en el vial hasta que disminuya la espuma (aproximadamente 5 minutos) y la solución sea transparente.

5. Revisar visualmente para detectar partículas y alteraciones del color antes de la administración. El producto reconstituido debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta y no se debe administrar si se observa una alteración del color o la presencia de partículas.
6. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
7. Kyprolis se puede administrar directamente como perfusión intravenosa o de forma opcional, en una bolsa para vía intravenosa. No se debe administrar como pulso o bolo intravenoso.
8. Al administrarlo en una bolsa para vía intravenosa, utilice exclusivamente una aguja de calibre 21 G o G mayor (diámetro externo de la aguja de 0,8 mm o inferior) para extraer la dosis calculada del vial y diluir en una bolsa para vía intravenosa de 50 o 100 ml con solución inyectable de glucosa al 5%.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1060/002
EU/1/15/1060/003
EU/1/15/1060/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 noviembre 2015
Fecha de la última renovación: 25 junio de 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Con receta médica. Uso hospitalario.

PRESENTACIONES Y PRECIOS:

Kyprolis 10 mg polvo para solución para perfusión. PVL: 223,17€, PVP (IVA): 285,04€.

Kyprolis 30 mg polvo para solución para perfusión. PVL: 669,50€, PVP (IVA): 754,43€.

Kyprolis 60 mg polvo para solución para perfusión. PVL: 1.339€, PVP (IVA): 1.450,71€.

La indicación de Kyprolis en combinación con dexametasona y daratumumab (KdD) para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo no está reembolsada por el SNS. La compra por los hospitales públicos puede requerir el acuerdo previo de la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente.