

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão
Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão
Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de carfilzomib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 37 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico).

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de carfilzomib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 109 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 1.500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico).

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão

Cada frasco para injetáveis contém 60 mg de carfilzomib.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 216 mg de sódio.

Cada frasco para injetáveis contém 3.000 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico).

Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona, com lenalidomida e dexametasona ou apenas com dexametasona está indicado para o tratamento de adultos com mieloma múltiplo que receberam, pelo menos, uma terapêutica prévia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Kyprolis deverá ser supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

A dose é calculada a partir da área de superfície corporal (ASC) basal do doente. Os doentes com uma ASC superior a 2,2 m² devem receber uma dose baseada numa ASC de 2,2 m². Não são necessários ajustes de dose para alterações de peso iguais ou inferiores a 20%.

Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona

Quando em combinação com lenalidomida e dexametasona, Kyprolis é administrado por via intravenosa, através de uma perfusão de 10 minutos, em dois dias consecutivos, semanalmente durante três semanas (dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguido por um período de repouso de 12 dias (dias 17 a 28) como apresentado na tabela 1. Cada período de 28 dias é considerado um ciclo de tratamento.

Kyprolis é administrado numa dose inicial de 20 mg/m² (dose máxima de 44 mg) nos dias 1 e 2 do ciclo 1. Se tolerada, a dose deve ser aumentada no dia 8 do ciclo 1 para 27 mg/m² (dose máxima de 60 mg). A partir do ciclo 13, as doses de Kyprolis nos dias 8 e 9 são suprimidas.

O tratamento pode ser continuado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O tratamento com Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona por mais do que 18 ciclos deve ser baseado numa avaliação individual do benefício-risco, visto que a informação de tolerabilidade e toxicidade do carfilzomib para além dos 18 ciclos é limitada (ver secção 5.1).

Em combinação com Kyprolis, lenalidomida é administrada por via oral na dose de 25 mg nos dias 1-21 e a dexametasona é administrada por via oral ou intravenosa, na dose de 40 mg, nos dias 1, 8, 15 e 22 dos ciclos de 28 dias. De acordo com as recomendações do atual resumo das características do medicamento da lenalidomida, deve ser considerada uma redução apropriada de dose para a dose inicial de lenalidomida, por exemplo, em doentes com compromisso renal de base. A dexametasona deve ser administrada 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis.

Tabela 1. Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona^a

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

| | Ciclos 13 e seguintes | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dias 23-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 27 | 27 | - | - | - | - | 27 | 27 | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - | - | 40 | - |
| Lenalidomida | 25 mg diários | | | | | | | | | - | - |

^a O tempo de perfusão é de 10 minutos e permanece inalterado durante o regime

Kyprolis em combinação com dexametasona

Quando combinado com dexametasona, Kyprolis é administrado por via intravenosa através de uma perfusão de 30 minutos em dois dias consecutivos, semanalmente durante três semanas (dias 1, 2, 8, 9, 15, e 16) seguido por um período de repouso de 12 dias (dias 17 a 28) como apresentado na tabela 2. Cada período de 28 dias é considerado um ciclo de tratamento.

Kyprolis é administrado numa dose inicial de 20 mg/m² (dose máxima de 44 mg) nos dias 1 e 2 do ciclo 1. Se tolerada, a dose deve ser aumentada no dia 8 do ciclo 1 para 56 mg/m² (dose máxima de 123 mg).

O tratamento pode ser continuado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Quando Kyprolis é combinado com dexametasona, são administrados 20 mg de dexametasona por via oral ou por via intravenosa nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, e 23 dos ciclos de 28 dias. A dexametasona deve ser administrada 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis.

Tabela 2. Kyprolis em combinação com dexametasona^a

| | Ciclo 1 | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 20 | 20 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - |
| | Ciclo 2 e todos os ciclos seguintes | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg) | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - |

^a O tempo de perfusão é de 30 minutos e permanece inalterado durante o regime

Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona

Quando em combinação com daratumumab e dexametasona, Kyprolis é administrado por via intravenosa, através de uma perfusão de 30 minutos, em dois dias consecutivos, semanalmente durante três semanas (dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16), seguido por um período de repouso de 12 dias (dias 17 a 28) como apresentado na tabela 3. Cada período de 28 dias é considerado um ciclo de tratamento.

Kyprolis é administrado numa dose inicial de 20 mg/m² (dose máxima de 44 mg) nos dias 1 e 2 do ciclo 1. Se tolerada, a dose deve ser aumentada no dia 8 do ciclo 1 para 56 mg/m² (dose máxima de 123 mg).

O tratamento pode ser continuado até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

São administrados 20 mg de dexametasona por via oral ou por via intravenosa nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16, e 40 mg por via oral ou por via intravenosa no dia 22 de cada ciclo de 28 dias. Para doentes com > 75 anos de idade, administrar 20 mg de dexametasona por via oral ou por via intravenosa semanalmente após a primeira semana. A dexametasona deve ser administrada 30 minutos a 4 horas antes de Kyprolis.

Daratumumab é administrado por via intravenosa numa dose de 16 mg/kg de peso corporal atual; com uma dose dividida de 8 mg/kg nos dias 1 e 2 do ciclo 1. Posteriormente, são administrados 16 mg/kg de daratumumab uma vez por semana nos dias 8, 15 e 22 do ciclo 1 e nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo 2, depois a cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6), e depois a cada 4 semanas durante os ciclos remanescentes ou até progressão da doença.

Nos dias em que é administrado mais do que um destes medicamentos, a ordem de administração recomendada é a seguinte: dexametasona, medicação pré-perfusão para daratumumab (ver secção *Medicamentos concomitantes*), carfilzomib, daratumumab e medicação pós-perfusão para daratumumab (ver secção *Medicamentos concomitantes*).

Consulte o resumo das características do medicamento de daratumumab e dexametasona, para obter mais informações sobre a administração.

Tabela 3. Kyprolis em combinação com dexametasona e daratumumab^a

| | Ciclo 1 | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 20 | 20 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (mg/kg) | 8 | 8 | - | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - |
| | Ciclo 2 | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (mg/kg) | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - | 16 | - | - |

| | Ciclos 3-6 | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-------|----------|----------|-------|------------|----------|--------|------------|----------|--------|------------|
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (mg/kg) | 16 | - | - | - | - | - | 16 | - | - | - | - | - |
| | Ciclo 7 e todos os ciclos seguintes | | | | | | | | | | | |
| | Semana 1 | | | Semana 2 | | | Semana 3 | | | Semana 4 | | |
| | Dia 1 | Dia 2 | Dias 3-7 | Dia 8 | Dia 9 | Dias 10-14 | Dia 15 | Dia 16 | Dias 17-21 | Dia 22 | Dia 23 | Dias 24-28 |
| Kyprolis (mg/m²) | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | 56 | 56 | - | - | - | - |
| Dexametasona (mg)^b | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 20 | 20 | - | 40 | - | - |
| Daratumumab (mg/kg) | 16 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

^a O tempo de perfusão é de 30 minutos e permanece inalterado durante o regime

^b Para doentes com > 75 anos de idade, são administrados 20 mg de dexametasona por via oral ou por via intravenosa semanalmente após a primeira semana.

Medicamentos concomitantes

Para diminuir o risco de reativação do herpes zóster deverá ser considerada profilaxia antiviral em doentes tratados com Kyprolis (ver secção 4.8).

É recomendada tromboprofilaxia em doentes que estão a ser tratados com Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona, com lenalidomida e dexametasona, ou apenas com dexametasona e deve ser baseada numa avaliação dos riscos subjacentes e estado clínico do doente. Para outros medicamentos concomitantes que possam ser necessários, tais como a utilização em profilaxia de antiácidos, consultar os atuais resumos das características dos medicamentos da lenalidomida e da dexametasona.

Em doentes tratados com Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona, deve ser administrada medicação pré-perfusão para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão com daratumumab.

Consulte o resumo das características do medicamento de daratumumab, para obter mais informações sobre medicação concomitante, incluindo medicação pré-perfusão e pós-perfusão.

Hidratação, monitorização de líquidos e eletrólitos

É necessária hidratação adequada antes da administração da dose no ciclo 1, especialmente em doentes com risco elevado de síndrome de lise tumoral ou de toxicidade renal. Todos os doentes devem ser avaliados quanto a evidência de sobrecarga de volume e as necessidades de fluidos devem ser ajustadas às necessidades individuais do doente. O volume total de fluidos pode ser ajustado por indicação clínica em doentes com insuficiência cardíaca de base ou em risco de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

As recomendações para hidratação incluem quer fluidos orais (30 ml/kg/dia durante 48 horas antes do dia 1 do ciclo 1), quer fluidos intravenosos (250 ml a 500 ml de fluidos intravenosos adequados antes

de cada dose no ciclo 1). Após a administração de Kyprolis no ciclo 1 administre mais 250 ml a 500 ml de fluidos por via intravenosa, conforme necessário. Se necessário, continue a hidratação oral e/ou intravenosa nos ciclos seguintes.

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

Os valores séricos de potássio devem ser monitorizados mensalmente, ou mais frequentemente durante o tratamento com Kyprolis, tal como clinicamente indicado dependendo dos valores de potássio avaliados antes do início do tratamento, da terapia concomitante (p. ex. medicamentos conhecidos por aumentar o risco de hipocaliemia) e das comorbilidades associadas.

Alterações de dose recomendadas

As doses devem ser modificadas com base na toxicidade de Kyprolis. As ações recomendadas e as alterações de dose são apresentadas na tabela 4. As reduções de dose são apresentadas na tabela 5.

Tabela 4. Alterações de dose durante o tratamento com Kyprolis

| Toxicidade hematológica | Ação recomendada |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Contagem absoluta de neutrófilos < $0,5 \times 10^9/l$ (ver secção 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Parar a dose <ul style="list-style-type: none"> Em caso de recuperação até $\geq 0,5 \times 10^9/l$, continuar no mesmo nível de dose Para descidas posteriores a < $0,5 \times 10^9/l$, seguir as mesmas recomendações acima indicadas e considerar reduzir a dose em 1 nível ao reiniciar Kyprolis^a |
| <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia febril Contagem absoluta de neutrófilos < $0,5 \times 10^9/l$ e uma temperatura oral > 38,5 °C ou duas leituras consecutivas de > 38,0 °C em 2 horas | <ul style="list-style-type: none"> Parar a dose Se a contagem absoluta de neutrófilos regressar ao valor de base e a febre desaparecer, reiniciar no mesmo nível de dose |
| <ul style="list-style-type: none"> Contagem de plaquetas < $10 \times 10^9/l$ ou evidência de hemorragia com trombocitopenia (ver secção 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Parar a dose <ul style="list-style-type: none"> Em caso de recuperação até $\geq 10 \times 10^9/l$ e/ou se a hemorragia estiver controlada continuar no mesmo nível de dose Para descidas posteriores a < $10 \times 10^9/l$ seguir as mesmas recomendações acima indicadas e considerar reduzir a dose em 1 nível ao reiniciar Kyprolis^a |
| Toxicidade não-hematológica (renal) | Ação recomendada |
| <ul style="list-style-type: none"> Creatinina sérica igual ou superior a 2 × valor de base; ou Depuração da creatinina < 15 ml/min (ou depuração da creatinina diminui para $\leq 50\%$ do valor de base) ou necessidade de diálise (ver secção 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Parar a dose e continuar a monitorizar a função renal (creatinina sérica ou depuração da creatinina) <ul style="list-style-type: none"> Kyprolis deve ser reiniciado quando a função renal tiver recuperado para valores dentro de 25% do valor de base; considerar reiniciar reduzindo a dose em 1 nível^a No caso de doentes submetidos a diálise em tratamento com Kyprolis, a dose deve ser administrada após a sessão de diálise |
| Outras toxicidades não-hematológicas | Ação recomendada |
| <ul style="list-style-type: none"> Todas as outras toxicidades não hematológicas de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4) | <ul style="list-style-type: none"> Parar até à resolução ou regresso ao valor de base Ponderar reiniciar o tratamento programado seguinte reduzindo a dose em 1 nível^a |

^a Ver a tabela 5 para reduções do nível da dose

Tabela 5. Reduções do nível da dose para Kyprolis

| Regime | Dose de Kyprolis | Primeira redução da dose de Kyprolis | Segunda redução da dose de Kyprolis | Terceira redução da dose de Kyprolis |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Kyprolis, lenalidomida e dexametasona | 27 mg/m ² | 20 mg/m ² | 15 mg/m ² ^a | — |
| Kyprolis e dexametasona | 56 mg/m ² | 45 mg/m ² | 36 mg/m ² | 27 mg/m ² ^a |
| Kyprolis, daratumumab e dexametasona | 56 mg/m ² | 45 mg/m ² | 36 mg/m ² | 27 mg/m ² ^a |

Nota: O tempo de perfusão de Kyprolis permanece inalterado durante a(s) redução(ões) da dose

^a Se os sintomas não desaparecerem, descontinuar o tratamento com Kyprolis

Populações especiais

Compromisso renal

Doentes com compromisso renal moderado ou grave foram incluídos em estudos de combinação Kyprolis-dexametasona, mas foram excluídos dos estudos de combinação Kyprolis-lenalidomida. Por este motivo, os dados disponíveis para Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona em doentes com depuração de creatinina ($Cl_{cr} < 50$ ml/min) são limitados. Deve ser considerada redução de dose apropriada para a dose inicial de lenalidomida em doentes com compromisso renal de base de acordo com as recomendações no resumo das características do medicamento da lenalidomida.

Não são recomendados ajustes da dose inicial para Kyprolis em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave de base nem em doentes em diálise crónica de acordo com os dados de farmacocinética disponíveis (ver secção 5.2). Contudo, em estudos clínicos de fase 3, a incidência dos acontecimentos adversos de insuficiência renal aguda foi maior em doentes com depuração de creatinina basal inferior do que nos doentes com depuração de creatinina basal superior.

A função renal deve ser avaliada no início do tratamento e monitorizada, pelo menos, mensalmente ou em concordância com as orientações de prática clínica aceites, particularmente em doentes com depuração de creatinina basal inferior ($Cl_{cr} < 30$ ml/min). Devem ser feitas alterações de dose apropriadas, baseadas na toxicidade (ver tabela 4). Os dados de eficácia e de segurança em doentes com depuração de creatinina basal < 30 ml/min são limitados.

Uma vez que a depuração das concentrações de Kyprolis em diálise não foi estudada, o medicamento deve ser administrado após o procedimento de diálise.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático moderado ou grave foram excluídos dos estudos de combinação de Kyprolis com lenalidomida e dexametasona ou apenas com dexametasona.

A farmacocinética de Kyprolis não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave. Não são recomendados ajustes da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado, de acordo com os dados de farmacocinética disponíveis. Contudo, uma incidência elevada de alterações na função hepática, de acontecimentos adversos de grau ≥ 3 ou de acontecimentos adversos graves foram notificados em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado de base em comparação com doentes com a função hepática normal (ver secções 4.4 e 5.2). As enzimas hepáticas e a bilirrubina devem ser avaliadas no início do tratamento e monitorizadas mensalmente durante o tratamento com carfilzomib, independentemente dos valores de base, e devem ser feitas alterações de dose apropriadas baseadas na toxicidade (ver tabela 4). Deve ser prestada especial atenção a doentes com compromisso hepático moderado e grave, uma vez que os dados de eficácia e de segurança nesta população são muito limitados.

Doentes idosos

No geral, a incidência nos indivíduos de certos acontecimentos adversos (incluindo insuficiência cardíaca) em estudos clínicos foi maior para os doentes com ≥ 75 anos de idade, em comparação com doentes com < 75 anos de idade (ver secção 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Kyprolis em doentes pediátricos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Kyprolis é para ser administrado através de perfusão intravenosa. A dose de 20/27 mg/m² é administrada durante 10 minutos. A dose de 20/56 mg/m² deve ser administrada durante 30 minutos.

Kyprolis não deve ser administrado sob a forma de injeção intravenosa rápida ou de bólus.

A linha de administração intravenosa deverá ser irrigada com uma solução de cloreto de sódio normal ou com uma solução injetável de glucose a 5% imediatamente antes e depois da administração de Kyprolis.

Não misturar Kyprolis com outros medicamentos nem administrar em perfusão com outros medicamentos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Mulheres que estejam a amamentar (ver secção 4.6).

Dado que Kyprolis é administrado em combinação com outros medicamentos, consulte os seus resumos das características do medicamento para contraindicações adicionais.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Dado que Kyprolis é administrado em combinação com outros medicamentos, antes de iniciar o tratamento com Kyprolis tem que se consultar o resumo das características do medicamento destes outros medicamentos. Uma vez que a lenalidomida pode ser utilizada em combinação com Kyprolis, deverá ser dada especial atenção ao teste de gravidez para a lenalidomida e medidas de prevenção são necessárias (ver secção 4.6).

Cardiopatias

Após a administração de Kyprolis verificou-se o aparecimento de insuficiência cardíaca ou o seu agravamento (p. ex. insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar, diminuição da fração de ejeção), isquemia do miocárdio e enfarte. Ocorreu morte por paragem cardíaca dentro de um dia após a administração de Kyprolis e foram notificados desfechos fatais com insuficiência cardíaca e enfarte do miocárdio. Para potenciais efeitos dependentes de dose, ver secção 4.8.

Apesar de ser necessária hidratação adequada antes das doses no ciclo 1, todos os doentes devem ser monitorizados sobre a evidência de sobrecarga de volume, especialmente doentes com risco de insuficiência cardíaca. O volume total de fluidos pode ser ajustado por indicação médica em doentes com insuficiência cardíaca de base ou com risco de insuficiência cardíaca (ver secção 4.2).

Pare Kyprolis em caso de eventos cardíacos de grau 3 ou 4 até à recuperação e considere reiniciar Kyprolis reduzindo a dose em 1 nível com base na avaliação benefício-risco (ver secção 4.2).

O risco de insuficiência cardíaca encontra-se aumentado em doentes idosos (≥ 75 anos). O risco de insuficiência cardíaca também se encontra aumentado em doentes asiáticos.

Recomenda-se uma avaliação minuciosa dos fatores de risco cardiovascular antes de iniciar o tratamento.

Não foram elegíveis para os estudos clínicos doentes com insuficiência cardíaca de Classe III e IV segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), com enfarte do miocárdio recente e com alterações da condução cardíaca não controlados através de medicamentos. Estes doentes poderão ter um risco acrescido para complicações cardíacas. Os doentes com sinais ou sintomas de NYHA Classe III ou IV de insuficiência cardíaca, história recente de enfarte do miocárdio (nos últimos 4 meses), e os doentes com angina não controlada ou arritmias, devem ter uma avaliação cardiológica completa, antes de se iniciar o tratamento com Kyprolis. Esta avaliação deve otimizar o estado do doente, com especial atenção para o controlo da pressão arterial e gestão de fluidos. Posteriormente os doentes devem ser tratados com cuidado e serem seguidos de perto.

Alterações eletrocardiográficas

Foram notificados em estudos clínicos e no período pós-comercialização casos de prolongamento do intervalo QT. Foram notificados casos de taquicardia ventricular em doentes em tratamento com Kyprolis.

Toxicidade pulmonar

A síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), insuficiência respiratória aguda e doença pulmonar intersticial como pneumonia e doença pulmonar intersticial, ocorreram em doentes a receber Kyprolis. Alguns destes eventos foram fatais. Avaliar e parar Kyprolis até estar resolvido e considerar a possibilidade de reiniciar Kyprolis com base numa avaliação benefício-risco (ver secção 4.2).

Hipertensão pulmonar

Tem sido notificada hipertensão pulmonar em doentes tratados com Kyprolis. Alguns destes eventos foram fatais. Avaliar conforme apropriado. Em caso de hipertensão pulmonar pare Kyprolis até estar resolvida ou ter regressado ao nível de base e considere a possibilidade de reiniciar Kyprolis com base numa avaliação de benefício-risco (ver secção 4.2).

Dispneia

Foi frequentemente reportada dispneia em doentes tratados com Kyprolis. Avaliar a dispneia para excluir doenças cardiopulmonares, incluindo insuficiência cardíaca e síndromes pulmonares. Pare Kyprolis para dispneia de grau 3 e 4 até esta estar resolvida ou ter regressado ao nível de base e considere a possibilidade de reiniciar Kyprolis com base numa avaliação de benefício-risco (ver secções 4.2 e 4.8).

Hipertensão

Hipertensão, incluindo crise hipertensiva e emergência por hipertensão, tem sido observada com Kyprolis. Alguns destes eventos foram fatais. A hipertensão foi notificada com maior frequência em doentes que receberam Kyprolis em combinação com daratumumab no estudo 20160275. Recomenda-se o controlo da hipertensão antes de se iniciar o tratamento e durante o mesmo. Todos os doentes em tratamento com Kyprolis devem ser avaliados regularmente para a hipertensão e tratados conforme necessário. Se a hipertensão não pode ser controlada, a dose de Kyprolis deve ser reduzida. Em caso de crises hipertensivas, pare Kyprolis até estar resolvido ou ter regressado ao nível de base e

considere a possibilidade de reiniciar Kyprolis com base numa avaliação de benefício-risco (ver secção 4.2).

Insuficiência renal aguda

Foram notificados casos de insuficiência renal aguda em doentes em tratamento com Kyprolis. Alguns destes casos foram fatais. A insuficiência renal aguda foi notificada com maior frequência em doentes com mieloma múltiplo avançado em recaída e refratário que receberam Kyprolis em monoterapia. Em estudos clínicos de fase 3 a incidência dos acontecimentos adversos de insuficiência renal aguda foi superior em doentes com depuração de creatinina basal inferior do que nos doentes com depuração de creatinina basal superior. Na maioria dos doentes a depuração de creatinina foi estável ao longo do tempo. A função renal deve ser monitorizada, pelo menos mensalmente ou em concordância com as orientações de prática clínica aceites, particularmente nos doentes com depuração de creatinina basal inferior. Reduza ou pare a dose conforme necessário (ver secção 4.2).

Síndrome de lise tumoral

Foram notificados casos de síndrome de lise tumoral (SLT), alguns com desfecho fatal, em doentes que receberam tratamento com Kyprolis. Doentes com uma elevada carga tumoral devem ser considerados de risco acrescido para SLT. Certifique-se de que os doentes estão bem hidratados antes da administração de Kyprolis no ciclo 1 e nos ciclos seguintes conforme necessário (ver secção 4.2). Deverão ser considerados medicamentos para diminuir o ácido úrico em doentes com risco elevado para SLT. A evidência de SLT deve ser monitorizada durante o tratamento, incluindo avaliações regulares dos eletrólitos séricos, e tratada de imediato. Pare Kyprolis até à resolução da SLT (ver secção 4.2).

Reações relacionadas com a perfusão

Foram reportadas reações relacionadas com a perfusão, incluindo reações potencialmente fatais, em doentes em tratamento com Kyprolis. Os sintomas podem incluir febre, arrepios, artralgia, mialgia, afrontamento, edema facial, vômitos, fraqueza, dispneia, hipotensão, síncope, bradicardia, aperto no peito ou angina. Estas reações podem ocorrer imediatamente após ou até 24 horas após a administração de Kyprolis. Dexametasona deve ser administrada antes de Kyprolis para diminuir a incidência e gravidade das reações (ver secção 4.2).

Hemorragia e trombocitopenia

Casos de hemorragia (por ex. hemorragia gastrointestinal, pulmonar e intracraniana) têm sido notificados em doentes tratados com Kyprolis, frequentemente associados com trombocitopenia. Alguns destes eventos foram fatais (ver secção 4.8).

Kyprolis causa trombocitopenia com os valores mais baixos de plaquetas observados nos dias 8 ou 15 de cada ciclo de 28 dias, com recuperação para a contagem de plaquetas basal no início do ciclo seguinte (ver secção 4.8). As contagens de plaquetas deverão ser monitorizadas com frequência durante o tratamento com Kyprolis. Reduza ou pare a dose conforme apropriado (ver secção 4.2).

Eventos tromboembólicos venosos

Têm sido notificados em doentes que receberam Kyprolis, casos de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda e embolismo pulmonar com resultados fatais.

Doentes com fatores de risco conhecidos de tromboembolismo – incluindo trombose prévia – devem ser monitorizados de perto. Devem ser tomadas medidas com o intuito de minimizar todos os fatores de risco modificáveis (por ex. fumar, hipertensão e hiperlipidemia). Deve-se ter precaução na administração concomitante de outros agentes que possam aumentar o risco de trombose (por ex., agentes eritropoiéticos ou terapêutica de substituição hormonal). Aconselha-se os doentes e os médicos a estarem atentos a sinais e sintomas de tromboembolismo. Os doentes devem ser instruídos a

procurar cuidados médicos se desenvolverem sintomas como dispneia, dor torácica, hemoptise, edema nos braços ou pernas, ou dor.

A tromboprolaxia deve ser considerada com base numa avaliação individual do benefício-risco.

Toxicidade hepática

Foram notificados casos de insuficiência hepática, que incluíram casos fatais. Kyprolis pode provocar o aumento das transaminases séricas (ver secção 4.8). Reduza ou pare a dose conforme apropriado (ver secção 4.2). As enzimas hepáticas e bilirrubina devem ser monitorizadas no início do tratamento e mensalmente durante o tratamento com carfilzomib, independentemente dos valores de base.

Microangiopatia trombótica

Foram notificados casos de microangiopatia trombótica, incluindo púrpura trombocitopénica trombótica e síndrome hemolítica urémica (PTT/SHU), em doentes que receberam Kyprolis. Alguns destes casos foram fatais. Sinais e sintomas de PTT/SHU devem ser monitorizados. Caso se suspeite deste diagnóstico, pare Kyprolis e avalie os doentes para possível PTT/SHU. Se o diagnóstico de PTT/SHU for excluído poderá reiniciar Kyprolis. Desconhece-se a segurança de reiniciar o tratamento com Kyprolis em doentes que experienciaram anteriormente PTT/SHU.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível

Casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) foram notificados em doentes a receber Kyprolis. SEPR, anteriormente designado como síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), é uma doença neurológica rara, que se pode manifestar com convulsão, cefaleia, letargia, confusão, cegueira, alteração da consciência e outras perturbações visuais e neurológicas, juntamente com hipertensão, sendo o diagnóstico confirmado por neurorradiologia. Kyprolis deve ser interrompido caso se suspeite de SEPR. Desconhece-se a segurança de reiniciar o tratamento com Kyprolis em doentes que experienciaram anteriormente SEPR.

Reativação do vírus da hepatite B (VHB)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB) em doentes a receber carfilzomib.

Todos os doentes devem ser rastreados para o VHB antes de se iniciar o tratamento com carfilzomib. No caso de doentes com serologia positiva para o VHB, deverá ser considerada profilaxia antiviral. Os sinais clínicos e laboratoriais de reativação do VHB devem ser monitorizados nestes doentes, durante e após o fim do tratamento. Se necessário, devem ser consultados especialistas no tratamento da infeção pelo VHB. Desconhece-se se é seguro de reiniciar carfilzomib após o controlo adequado da reativação do VHB. Portanto, o reinício da terapêutica deve ser discutido com especialistas na abordagem da infeção pelo VHB.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Foram notificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes a receber carfilzomib que realizaram terapêutica anterior ou concomitante com imunossuppressores.

Os doentes a receber carfilzomib devem ser monitorizados quanto ao aparecimento ou agravamento de sinais e sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais que possam sugerir LMP no âmbito do diagnóstico diferencial de doenças do SNC.

Caso se suspeite de LMP, a administração tem de ser suspensa até que a LMP seja excluída por um especialista através de exames de diagnóstico apropriados. Se a LMP for confirmada, o carfilzomib tem de ser descontinuado.

Contraceção

Doentes do sexo feminino com potencial para engravidar (e/ou os seus parceiros) têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e por um mês após o tratamento. Doentes do sexo masculino têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e por 3 meses após o tratamento caso a sua parceira esteja grávida ou tenha potencial para engravidar e não use contraceção eficaz (ver secção 4.6). Carfilzomib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos orais (ver secção 4.5).

Conteúdo em sódio

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 37 mg de sódio por frasco para injetáveis de 10 mg, equivalente a 1,9% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 109 mg de sódio por frasco para injetáveis de 30 mg, equivalente a 5,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 216 mg de sódio por frasco para injetáveis de 60 mg, equivalente a 11% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Conteúdo em ciclodextrina

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 10 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 1.500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 30 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão

Este medicamento contém 3.000 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 60 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Carfilzomib é maioritariamente metabolizado via atividade das peptidase e epóxido hidrolase e, consequentemente, é pouco provável que o perfil farmacocinético de carfilzomib seja afetado pela administração concomitante de inibidores e indutores do citocromo P450.

Estudos *in vitro* indicaram que carfilzomib não induziu o CYP3A4 humano em meio de cultura de hepatócitos humanos. Um estudo clínico que utilizou midazolam oral como substrato do CYP3A4 conduzido com uma dose de 27 mg/m² de carfilzomib (perfusão de 2-10 minutos) demonstrou que a farmacocinética de midazolam não foi afetada pela administração concomitante de carfilzomib, o que indica que não se prevê que carfilzomib iniba o metabolismo dos substratos dos CYP3A4/5 e não é um indutor dos CYP3A4 em indivíduos humanos. Não foram conduzidos estudos clínicos com uma dose de 56 mg/m². Contudo, desconhece-se se carfilzomib é um indutor do CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 e 2B6 em concentrações terapêuticas. Deve-se ter cuidado quando carfilzomib é combinado com medicamentos que são substratos destas enzimas, tais como contraceptivos orais. Devem ser tomadas medidas eficazes para evitar a gravidez (ver secção 4.6, e consulte também o atual resumo das características do medicamento da lenalidomida), deve ser utilizado um método alternativo de contraceção eficaz se o doente estiver a usar contraceptivos orais.

Carfilzomib não inibe o CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6 *in vitro* e, portanto, não está previsto que influencie a exposição dos medicamentos que são substratos destes complexos de enzimas como resultado da inibição.

Carfilzomib é uma P-glicoproteína (P-gp) mas não um substrato da BCRP. No entanto, uma vez que Kyprolis é administrado por via intravenosa e extensamente metabolizado, é pouco provável que o perfil farmacocinético de carfilzomib seja afetado pelos inibidores ou indutores de P-gp ou da BCRP. Em concentrações *in vitro* (3 µM) mais baixas do que as esperadas em doses terapêuticas, carfilzomib inibe o transporte de efluxo da digoxina, um substrato da P-gp, em 25%. Deve-se ter cuidado quando carfilzomib é combinado com substratos da P-gp (p. ex., digoxina, colchicina).

In vitro, carfilzomib inibe OATP1B1 com um IC₅₀ = 2,01 µM, no entanto desconhece-se se carfilzomib pode ou não inibir outros transportadores OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 e BSEP a nível sistémico. Carfilzomib não inibe UGT2B7 humana mas inibe UGT1A1 humana com um IC₅₀ de 5,5 µM. Apesar disso, considerando a eliminação rápida de carfilzomib, um declínio rápido nomeadamente na concentração sistémica 5 minutos após o final da perfusão, o risco de interações clinicamente relevantes com substratos do OATP1B1 e UGT1A1 é provavelmente baixo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Doentes do sexo feminino, tratadas com Kyprolis, com potencial para engravidar (e/ou os seus parceiros) têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e por um mês após tratamento.

Não se pode excluir que a eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida durante o tratamento com carfilzomib (ver secção 4.5). Além disso, devido a um aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos associado com carfilzomib, as mulheres devem evitar a utilização de contraceptivos hormonais que estão associados com um risco de trombose durante o tratamento com carfilzomib (ver secções 4.4. e 4.8). Se um doente está a utilizar contraceptivos orais ou um método de contraceção hormonal, que está associado a um risco de trombose, o doente deve mudar para um método alternativo de contraceção eficaz.

Doentes do sexo masculino têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante e por 3 meses após tratamento caso a sua parceira esteja grávida ou tenha potencial para engravidar não usando contraceção eficaz.

Gravidez

Não há dados da utilização de carfilzomib em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Com base no seu mecanismo de ação e resultados em animais, Kyprolis pode provocar lesões fetais quando administrado a mulheres grávidas. Kyprolis não deve ser usado durante a gravidez a menos que o potencial benefício ultrapasse o potencial risco para o feto. Se Kyprolis for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver medicada com este medicamento, a doente deverá ser informada acerca do eventual risco para o feto.

Lenalidomida está estruturalmente relacionada com a talidomida. Talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que causa defeitos de nascença graves potencialmente fatais. Se a lenalidomida for administrada durante a gravidez é de prever um efeito teratogénico da lenalidomida no ser humano. Todas as doentes devem cumprir as condições do Programa de Prevenção da Gravidez da lenalidomida a menos que exista uma prova segura de que a doente não tem potencial para engravidar. Consulte o atual resumo das características do medicamento da lenalidomida.

Amamentação

Desconhece-se se carfilzomib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Com base nas suas propriedades farmacológicas, o risco para o lactente não pode ser excluído. Consequentemente, a amamentação está contraindicada durante e por, pelo menos, 2 dias após o tratamento com Kyprolis, como medida de precaução.

Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kyprolis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Em estudos clínicos foi observada fadiga, tonturas, desmaio, visão turva, sonolência e/ou queda da tensão arterial. Os doentes em tratamento com Kyprolis devem ser advertidos para não conduzirem ou utilizar máquinas caso sintam algum destes sintomas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves que podem ocorrer durante o tratamento com Kyprolis incluem: insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, paragem cardíaca, isquemia miocárdica, doença pulmonar intersticial, pneumonia, síndrome de dificuldade respiratória aguda, insuficiência respiratória aguda, hipertensão pulmonar, dispneia, hipertensão incluindo crises hipertensivas, insuficiência renal aguda, síndrome de lise tumoral, reação relacionada com a perfusão, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intracraniana, hemorragia pulmonar, trombocitopenia, insuficiência hepática, reativação do vírus da hepatite B, SEPR, microangiopatia trombótica e PTT/SHU. Em estudos clínicos com Kyprolis, toxicidade cardíaca e dispneia ocorreram tipicamente cedo no decorrer da terapia com Kyprolis (ver secção 4.4). As reações adversas mais frequentes (que ocorreram em > 20% dos doentes) foram: anemia, fadiga, trombocitopenia, náuseas, diarreia, pirexia, dispneia, infeção do trato respiratório, tosse e neutropenia.

Após doses iniciais de 20 mg/m² de carfilzomib, a dose foi aumentada para 27 mg/m² no estudo PX-171-009 e para 56 mg/m² no estudo 2011-003 (ver secção 5.1). Um estudo transversal de comparação de reações adversas a ocorrer no braço Kyprolis e dexametasona (Kd) do estudo 2011-003 *versus* braço Kyprolis, lenalidomida e dexametasona (KRd) do estudo PX-171-009 sugere que pode haver uma potencial relação da dose com as seguintes reações adversas: insuficiência cardíaca (Kd 8,2%, KRd 6,4%), dispneia (Kd 30,9%, KRd 22,7%), hipertensão (Kd 25,9%, KRd 15,8%), e hipertensão pulmonar (Kd 1,3%, KRd 0,8%).

No estudo 20160275, (ver secção 5.1), no qual a administração de Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona (KdD) foi comparada com Kyprolis em combinação com dexametasona (Kd), no prazo de 30 dias após a última dose de qualquer tratamento do estudo, ocorreram mortes devido a acontecimentos adversos em 10% dos doentes no braço KdD comparativamente com 5% dos doentes no braço Kd. A causa mais comum de morte em doentes nos dois braços (KdD *versus* Kd) foram infeções (5% *versus* 3%). O risco de acontecimentos adversos fatais decorrentes do tratamento foi superior nos doentes com ≥ 65 anos de idade. Acontecimentos adversos graves foram notificados em 56% dos doentes no braço KdD e em 46% dos doentes no braço Kd. Os acontecimentos adversos graves mais comuns notificados no braço KdD comparativamente com o braço Kd foram anemia (2% *versus* 1%), diarreia (2% *versus* 0%), pirexia (4% *versus* 2%), pneumonia (12% *versus* 9%), gripe (4% *versus* 1%), sepsia (4% *versus* 1%) e bronquite (2% *versus* 0%).

Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas são apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos e por categoria de frequência (ver tabela 6). As categorias de frequência foram determinadas pela taxa de incidência bruta notificada por cada reação adversa num conjunto de estudos clínicos agrupados (n = 3.878). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de sistema de órgãos e categoria de frequência.

Tabela 6. Tabela com a lista das reações adversas

| Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
|---|--|---|--|---|
| Infecções e infestações | Pneumonia Infecção das vias respiratórias | Sépsis Infecção pulmonar Gripe Herpes zóster* Infecção do trato urinário Bronquite Gastroenterite Infecção viral Nasofaringite Rinite | Colite por <i>Clostridium difficile</i> Infecção por citomegalovírus Reativação do vírus da hepatite B | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Hipersensibilidade a fármacos | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Trombocitopenia Neutropenia Anemia Linfopenia Leucopenia | Neutropenia febril | SHU PTT | Microangiopatia trombótica |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Hipocaliemia Apetite diminuído | Desidratação Hipercaliemia Hipomagnesemia Hiponatremia Hipercalcemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperuricemia Hipoalbuminemia Hiperglicemia | Síndrome de lise tumoral | |
| Perturbações do foro psiquiátrico | Insónia | Ansiedade Estado confusional | | |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas Neuropatia periférica Cefaleia | Parestesia Hipoestesia | Hemorragia intracraniana Acidente vascular cerebral SEPR | |
| Afeções oculares | | Cataratas Visão turva | | |
| Afeções do ouvido e do labirinto | | Acufenos | | |

| Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
|---|---|--|--|---|
| Cardiopatias | | Insuficiência cardíaca Enfarte do miocárdio Fibrilhação auricular Taquicardia Fração de ejeção diminuída Palpitações | Paragem cardíaca Cardiomiopatia Isquemia do miocárdio Pericardite Derrame pericárdico Taquicardia ventricular | |
| Vasculopatias | Hipertensão | Trombose venosa profunda Hipotensão Afrontamento | Crise hipertensiva Hemorragia | Emergência por hipertensão |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Dispneia Tosse | Embolia pulmonar Edema pulmonar Epistaxe Dor orofaríngea Disfonia Sibilos Hipertensão pulmonar | SDRA Insuficiência respiratória aguda Hemorragia pulmonar Doença pulmonar intersticial Pneumonia | |
| Doenças gastrointestinais | Vômito Diarreia Obstipação Dor abdominal Náuseas | Hemorragia gastrointestinal Dispepsia Dor de dentes | Perfuração gastrointestinal Pancreatite aguda | |
| Afeções hepatobiliares | | Alaninaminotransferase aumentada Aspartataminotransferase aumentada Gama-glutamilttransferase aumentada Hiperbilirrubinemia | Insuficiência hepática Colestase | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Erupção cutânea Prurido Eritema Hiperidrose | | Angioedema |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Dorsalgia Artralgia Dor nas extremidades Espasmos musculares | Dor musculoesquelética Dor torácica musculoesquelética Dor óssea Mialgia Fraqueza muscular | | |
| Doenças renais e urinárias | Creatininemia aumentada | Lesão renal aguda Insuficiência renal Compromisso renal Depuração renal da creatinina diminuída | | |

| Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA | Muito frequentes (≥ 1/10) | Frequentes (≥ 1/100, < 1/10) | Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100) | Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000) |
|---|--|---|---|---|
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia Edema periférico Astenia Fadiga Arrepios | Dor torácica Dor Reações no local da perfusão Estado gripal Mal-estar geral | Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos | |
| Exames complementares de diagnóstico | | Proteína C reativa aumentada Uricemia aumentada | | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | Reação relacionada com a perfusão | | |

* A frequência é calculada com base nos dados de estudos clínicos nos quais a maioria dos doentes fez profilaxia

Descrição de reações adversas selecionadas

Insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e isquemia do miocárdio

Em estudos clínicos com Kyprolis, insuficiência cardíaca foi notificada aproximadamente em 5% dos doentes (aproximadamente 3% dos doentes teve eventos de grau ≥ 3), enfarte do miocárdio foi notificado aproximadamente em 1% dos doentes (aproximadamente 1% dos doentes teve eventos de grau ≥ 3) e isquemia do miocárdio foi notificada em < 1% dos doentes (< 1% dos doentes teve eventos de grau ≥ 3). Estes eventos ocorreram geralmente no início do tratamento com Kyprolis (< 5 ciclos).

No estudo 20160275, a incidência global de cardiopatias (todos os acontecimentos de todos os graus) no subgrupo de doentes com vasculopatias de base ou hipertensão de base foi de 29,9% *versus* 19,8% (KdD *versus* Kd) e 30,6% *versus* 18,1%, respetivamente. Para acontecimentos cardíacos fatais, a incidência foi de 1,9% *versus* 0,0% (KdD *versus* Kd) e 1,5% *versus* 0,0%, respetivamente. Nenhum tipo de acontecimento cardíaco corresponde à diferença notificada entre os braços KdD *versus* Kd no subgrupo de doentes com vasculopatias de base ou hipertensão de base.

Para o controlo clínico de doenças cardíacas durante o tratamento com Kyprolis, ver secção 4.4.

Dispneia

Nos ensaios clínicos com Kyprolis foi notificada dispneia em cerca de 24% dos doentes. A maioria das reações adversas de dispneia foram não graves (< 5% dos doentes teve eventos de dispneia de grau ≥ 3), foram resolvidas, raramente resultaram na descontinuação do tratamento, tendo o seu aparecimento surgido no início do estudo (< 3 ciclos). Para o controlo clínico da dispneia durante o tratamento com Kyprolis, ver secção 4.4.

Hipertensão incluindo crises hipertensivas

Ocorreram crises hipertensivas (urgências hipertensivas ou emergências por hipertensão) após administração de Kyprolis. Alguns destes eventos foram fatais. Em estudos clínicos, ocorreram acontecimentos adversos hipertensivos em aproximadamente 21% dos doentes e aproximadamente 8% dos doentes tiveram eventos de hipertensão de grau ≥ 3, mas crises hipertensivas ocorreram em < 0,5% dos doentes. A incidência de acontecimentos adversos hipertensivos foi semelhante entre aqueles com ou sem uma história clínica anterior de hipertensão. Para o controlo clínico da hipertensão durante o tratamento com Kyprolis, ver secção 4.4.

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia em cerca de 33% dos doentes em estudos clínicos com Kyprolis e aproximadamente 20% destes doentes tiveram eventos de grau ≥ 3 . No estudo 20160275, a incidência de trombocitopenia de grau ≥ 3 foi de 24,4% no braço KdD e de 16,3% no braço Kd. Kyprolis provoca trombocitopenia através da inibição da renovação de plaquetas pelos megacariócitos resultando numa trombocitopenia clássica cíclica com o valor mais baixo de plaquetas a ocorrer no dia 8 ou 15 de cada ciclo de 28 dias e habitualmente associada à recuperação para os valores de base no início do ciclo seguinte. Para o controlo clínico da trombocitopenia durante o tratamento com Kyprolis, ver secção 4.4.

Eventos tromboembólicos venosos

Casos de eventos tromboembólicos venosos, incluindo trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar com resultados fatais, foram notificados em doentes que receberam Kyprolis (ver secção 4.4). A incidência global de casos de eventos tromboembólicos venosos foi maior nos braços de Kyprolis em três estudos de fase 3. No estudo PX-171-009 a incidência de eventos tromboembólicos venosos foi de 15,6% no braço KRd e de 9,0% no braço Rd. Eventos tromboembólicos venosos de grau ≥ 3 foram notificados em 5,6% dos doentes no braço KRd e de 3,9% dos doentes no braço Rd. No estudo 2011-003 a incidência de eventos tromboembólicos venosos foi de 12,5% no braço Kd e de 3,3% no braço de bortezomib e dexametasona (Vd). Eventos tromboembólicos venosos de grau ≥ 3 foram notificados em 3,5% dos doentes no braço Kd e em 1,8% dos doentes no braço Vd. No estudo 20160275, a incidência de eventos tromboembólicos venosos foi de 6,2% no braço KdD e de 11,1% no braço Kd. Os eventos tromboembólicos venosos de grau ≥ 3 foram notificados em 1,9% dos doentes no braço KdD e em 6,5% dos doentes no braço Kd.

Insuficiência hepática

Foram notificados casos de insuficiência hepática, incluindo casos fatais, em $< 1\%$ de doentes que participaram em estudos clínicos com Kyprolis. Para o controlo clínico da toxicidade hepática durante o tratamento com Kyprolis, ver secção 4.4.

Neuropatia periférica

Num estudo aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico em doentes a receber doses de 20/56 mg/m² de Kyprolis por perfusão durante 30 minutos, em combinação com dexametasona (Kd, n = 464) *versus* bortezomib e dexametasona (Vd, n = 465), casos de neuropatia periférica de grau 2 e superiores foram notificados em 7% dos doentes com mieloma múltiplo em recaída no braço Kd, comparativamente com 35% no braço Vd aquando da análise pré-planeada de OS. No estudo 20160275, casos de neuropatia periférica de grau 2 e superiores foram notificados em 10,1% dos doentes com mieloma múltiplo em recaída no braço KdD comparativamente com 3,9% no braço Kd.

Reações relacionadas com a perfusão

No estudo 20160275, verificou-se um risco superior de reações relacionadas com a perfusão quando carfilzomib foi administrado com daratumumab.

Infeções das vias respiratórias

No estudo 20160275, ocorreram infeções das vias respiratórias notificadas como reações adversas graves em cada grupo de tratamento (27,6% no braço KdD e 15,0% no braço Kd). No estudo 20160275, ocorreram pneumonias notificadas como reações adversas graves em cada grupo de tratamento (15,3% no braço KdD e 9,8% no braço Kd). Os acontecimentos foram fatais em 1,3% e 0% nos braços KdD e Kd, respetivamente.

Segundas neoplasias malignas primárias

No estudo 20160275, foram notificadas segundas neoplasias malignas primárias em cada grupo de tratamento (1,9% no braço KdD e 1,3% no braço Kd).

Infeções oportunistas

No estudo 20160275, foram notificadas infeções oportunistas em cada grupo de tratamento (9,4% no braço KdD e 3,9% no braço Kd). As infeções oportunistas que ocorreram em $\geq 1\%$ dos doentes no braço KdD incluíram herpes zóster, candidíase oral, herpes oral e herpes simples.

Reativação da hepatite B

No estudo 20160275, a incidência de reativação da hepatite B foi de 0,6% no braço KdD *versus* 0% no braço Kd.

Outras populações especiais

Doentes idosos

De uma forma global, a incidência de determinados acontecimentos adversos (incluindo arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca (ver secção 4.4) dispneia, leucopenia e trombocitopenia) em estudos clínicos com Kyprolis foi superior em doentes com ≥ 75 anos de idade, comparativamente a doentes com < 75 anos de idade.

No estudo 20160275, 47% dos 308 doentes que receberam 20/56 mg/m² de KdD duas vezes por semana tinham ≥ 65 anos de idade. No braço KdD do estudo, ocorreram acontecimentos adversos fatais decorrentes do tratamento em 6% dos doentes com < 65 anos de idade e 14% dos doentes com ≥ 65 anos de idade. No braço Kd do estudo, estes acontecimentos ocorreram em 8% dos doentes com < 65 anos de idade e 3% dos doentes com ≥ 65 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe atualmente informação suficiente para tirar conclusões sobre a segurança de doses mais elevadas do que as avaliadas em estudos clínicos. Foi notificado o aparecimento agudo de arrepios, hipotensão, insuficiência renal, trombocitopenia e linfopenia após a administração, por engano, de uma dose de 200 mg de Kyprolis.

Não se conhece um antídoto específico para a sobredosagem com carfilzomib. Em caso de sobredosagem o doente deverá ser monitorizado, especificamente para as reações adversas ao Kyprolis listadas na secção 4.8.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01XX45

Mecanismo de ação

Carfilzomib é uma epoxicetona tetrapeptídica inibidora do proteassoma que se liga seletivamente e irreversivelmente ao N-terminal da treonina que contém os centros ativos do proteassoma 20S, a partícula proteolítica nuclear dentro do proteassoma 26S e que tem pouca ou nenhuma atividade contra outras classes de proteases. Carfilzomib teve atividades antiproliferativa e proapoptótica em modelos pré-clínicos de tumores hematológicos. Em animais, carfilzomib inibiu a atividade proteassômica no sangue e nos tecidos e retardou o crescimento do tumor em modelos de mieloma múltiplo. *In vitro*, carfilzomib demonstrou ter neurotoxicidade mínima e mínima reação a proteases não-proteassômicas.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração intravenosa de carfilzomib resultou na supressão da atividade do proteassoma do tipo quimotripsina (CT-L) quando avaliada no sangue 1 hora após a primeira dose. Doses de $\geq 15 \text{ mg/m}^2$ induziram consistentemente uma inibição ($\geq 80\%$) da atividade CT-L do proteassoma.

Adicionalmente, a administração de carfilzomib resultou na inibição da proteína de membrana latente 2 (PML2) e das subunidades do complexo endopeptidase multicatalítico do tipo 1 (MECL1) do imunoproteassoma com intervalos entre 26% a 32% e 41% a 49%, respetivamente, a 20 mg/m^2 . A inibição do proteassoma manteve-se por ≥ 48 horas após a primeira dose de carfilzomib em cada semana de administração. A combinação de doses com lenalidomida e dexametasona não afetou a inibição do proteassoma.

Na dose mais elevada de 56 mg/m^2 , houve não só uma maior inibição das subunidades CT-L ($\geq 90\%$) comparativamente à verificada nas doses de 15 a 20 mg/m^2 , mas também uma maior inibição de outras subunidades do proteassoma (PML7, MECL1 e PML2). Houve um aumento de aproximadamente 8%, 23% e 34% na inibição das subunidades PML7, MECL1 e PML2, respetivamente, na dose de 56 mg/m^2 comparativamente à da dose de 15 a 20 mg/m^2 . Uma inibição similar do proteassoma pelo carfilzomib foi alcançada com perfusões de 2 a 10 minutos e de 30 minutos, em 2 níveis de dose (20 e 36 mg/m^2) nas quais foram testadas.

Eficácia e segurança clínicas

Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona no tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída – estudo PX-171-009 (ASPIRE)

A segurança e a eficácia de Kyprolis foram avaliadas num estudo multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação em 792 doentes com mieloma múltiplo em recaída, que avaliou a combinação de Kyprolis com lenalidomida e dexametasona *versus* apenas lenalidomida e dexametasona, numa aleatorização 1:1.

Este estudo avaliou Kyprolis numa dose inicial de 20 mg/m^2 , que foi aumentada para 27 mg/m^2 no dia 8 do ciclo 1, sendo administrado duas vezes por semana em 3 das 4 semanas como uma perfusão de 10 minutos. O tratamento com Kyprolis foi administrado durante um máximo de 18 ciclos exceto nos casos de progressão da doença ou toxicidade inaceitável, em que foi descontinuado. A administração de lenalidomida e dexametasona pode continuar até ocorrer progressão ou toxicidade inaceitável.

Foram excluídos do estudo os doentes com as seguintes características: taxas de depuração da creatinina $< 50 \text{ ml/min}$, insuficiência cardíaca congestiva de Classe III a IV segundo a classificação da NYHA, ou enfarte do miocárdio nos 4 meses anteriores, progressão da doença durante o tratamento com um regime com bortezomib, ou progressão da doença durante os primeiros 3 meses do início do tratamento com lenalidomida e dexametasona, ou progressão em qualquer momento durante o tratamento com lenalidomida e dexametasona se esta era a linha terapêutica mais recente do doente. Os critérios de elegibilidade do estudo permitiram que uma subpopulação de doentes com mieloma refratário ao bortezomib ($n = 118$) ou lenalidomida ($n = 57$) participasse no estudo. Os doentes aleatorizados foram definidos como refratários a uma terapia se cumprissem qualquer um dos 3 critérios seguintes: não-respondedores ($<$ resposta mínima) a qualquer regime; progressão durante

todo o regime; ou progressão no prazo de 60 dias após a conclusão de qualquer regime. Este estudo não avaliou a razão benefício-risco na população refratária mais ampla.

O estado da doença e outras características de base foram bem equilibradas entre os dois braços, incluindo a idade (64 anos, variação 31-91 anos), o género (56% masculino), o estado funcional ECOG (48% com estado funcional 1), as mutações genéticas de alto risco que consistiam nos subtipos genéticos t(4;14), t(14;16), ou deleção 17p em $\geq 60\%$ de plasmócitos (13%) mutações genéticas de risco desconhecido, que incluiu doentes com resultados não recolhidos ou não analisados (47%) e doença de base no estadio III do ISS (20%). Os doentes tinham recebido 1 a 3 linhas anteriores de tratamento (mediana de 2), incluindo o tratamento prévio com bortezomib (66%), talidomida (44%) e lenalidomida (20%).

Os resultados do estudo PX-171-009 estão resumidos na tabela 7 e na figura 1 e figura 2.

Tabela 7. Resumo da análise de eficácia no mieloma múltiplo em recaída estudo PX-171-009

| | Terapêutica combinada KRd | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|
| | Braço KRd ^a (N = 396) | Braço Rd ^a (N = 396) |
| PFS mediana em meses (IC 95%) | 26,3 (23,3; 30,5) | 17,6 (15,0; 20,6) |
| HR (IC 95%); valor-p unilateral ^b | 0,69 (0,57; 0,83); < 0,0001 | |
| OS mediana em meses (IC 95%) | 48,3 (42,4; 52,8) | 40,4 (33,6; 44,4) |
| HR (IC 95%); valor-p unilateral ^b | 0,79 (0,67; 0,95); 0,0045 | |
| ORR, n (%) | 345 (87,1) | 264 (66,7) |
| sCR | 56 (14,1) | 17 (4,3) |
| CR | 70 (17,7) | 20 (5,1) |
| VGPR | 151 (38,1) | 123 (31,1) |
| PR | 68 (17,2) | 104 (26,3) |
| IC 95% da ORR | 83,4; 90,3 | 61,8; 71,3 |
| Valor-p unilateral | < 0,0001 | |

KRd = Kyprolis, lenalidomida e dexametasona; Rd = lenalidomida e dexametasona; PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*); HR = taxa de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; OS = sobrevivência global (*overall survival*); ORR = taxa de resposta global (*overall response rate*); sCR = resposta completa restrita (*stringent complete response*); CR = resposta completa (*complete response*); VGPR = resposta parcial muito boa (*very good partial response*); PR = resposta parcial (*partial response*); IMWG = *international myeloma working group*; EBMT = *European Society for Blood and Marrow Transplantation*

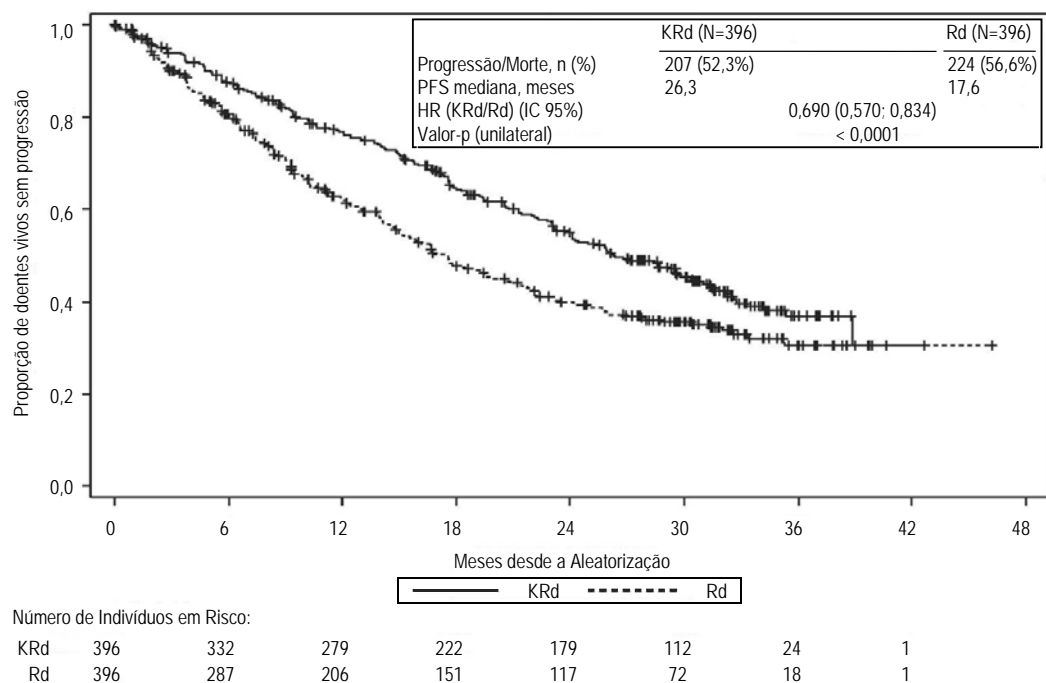
^a Tal como determinado por uma Comissão de Revisão Independente utilizando os critérios de resposta objetiva padronizados pelo IMWG/EBMT

^b Estatisticamente significativo

Os doentes no braço de Kyprolis, lenalidomida e dexametasona (KRd) demonstraram melhoria da sobrevivência livre de progressão (PFS) comparativamente aos incluídos no braço da lenalidomida e dexametasona (Rd), (HR = 0,69, com um valor-p unilateral < 0,0001) que representa uma melhoria de 45% na PFS ou uma redução de 31% no risco de evento de acordo com os critérios de resposta objetiva padronizados dos *International Myeloma Working Group* (IMWG)/*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) pela Comissão de Revisão Independente (IRC).

O benefício de PFS do KRd observou-se consistentemente em todos os subgrupos, inclusive nos doentes com ≥ 75 anos de idade (n = 96), doentes com alto risco (n = 100) ou doentes com mutações genéticas de risco desconhecido (n = 375), e doentes com depuração da creatinina basal de 30 - < 50 ml/min (n = 56).

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão no mieloma múltiplo em recaída^a



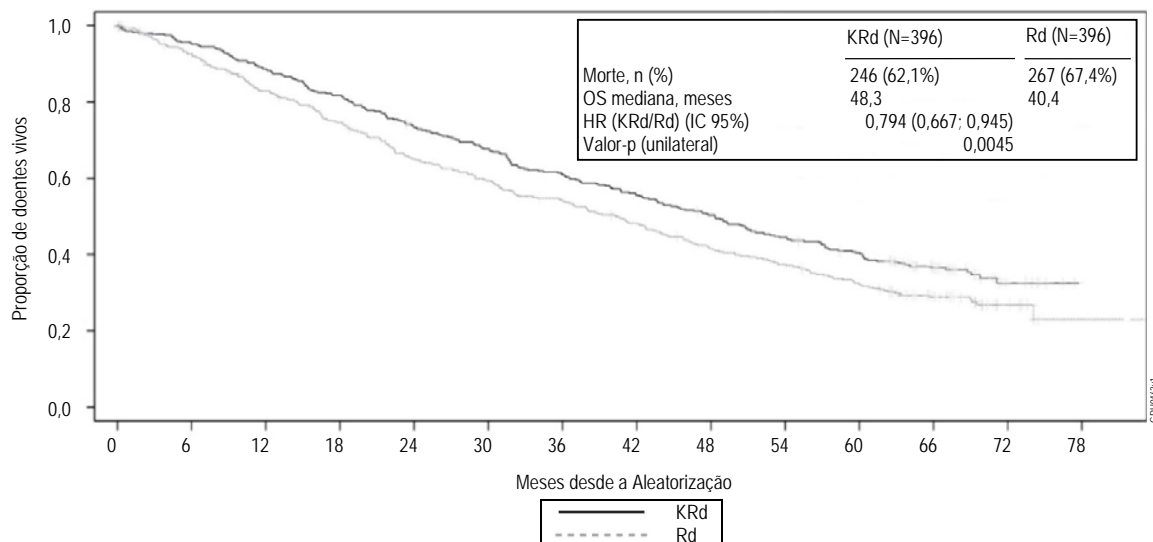
KRd = Kyprolis, lenalidomida e dexametasona; Rd = lenalidomida, dexametasona; PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*); HR = taxa de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança; IMWG = *International Myeloma Working Group*; EBMT = *European Society for Blood and Marrow Transplantation*.

Nota: A resposta e os resultados de FD foram determinados através dos critérios de resposta objetiva padronizados dos IMWG/EBMT.

^a Estudo PX-171-009

Uma análise pré-planeada da sobrevivência global (OS) foi realizada após 246 mortes no braço KRd e 267 mortes no braço Rd. A mediana do tempo de seguimento foi de aproximadamente 67 meses. Foi observada uma vantagem estatisticamente significativa na OS em doentes do braço KRd comparativamente aos doentes do braço Rd. Doentes do braço KRd tiveram uma redução de 21% no risco de morte comparativamente com aqueles do braço Rd (HR = 0,79; IC 95%: 0,67; 0,95; valor-p = 0,0045). A OS mediana melhorou em 7,9 meses em doentes do braço KRd comparativamente com aqueles do braço Rd (ver tabela 7 e figura 2).

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no mieloma múltiplo em recaída^a



Número de Indivíduos em Risco:

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

KRd = Kyprolis, lenalidomida e dexametasona; Rd = lenalidomida e dexametasona; OS = sobrevivência global (*overall survival*); HR = taxa de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança

^a Estudo PX-171-009

Os doentes em tratamento com KRd reportaram melhoria do Estado de Saúde Global, com pontuações superiores do Estado de Saúde Global/Qualidade de Vida (QoL) comparativamente ao braço Rd ao longo de 18 ciclos de tratamento (multiplicidade não ajustada do valor-p unilateral = 0,0001) avaliado pelo EORTC QLQ-C30, uma ferramenta validada para o mieloma múltiplo.

Kyprolis em combinação com dexametasona para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída – estudo 2011-003 (ENDEAVOR)

A segurança e a eficácia de Kyprolis foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação e multicêntrico de Kyprolis com dexametasona (Kd) *versus* bortezomib com dexametasona (Vd). Um total de 929 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que receberam 1 a 3 tratamentos prévios foram incluídos no estudo e aleatorizados (464 no braço Kd; 465 no braço Vd).

Este estudo avaliou Kyprolis numa dose inicial de 20 mg/m², que foi aumentada para 56 mg/m², ao dia 8 do ciclo 1, sendo administrada duas vezes por semana em 3 das 4 semanas através de uma perfusão de 30 minutos até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os doentes aleatorizados para o braço Vd podiam receber bortezomib por via intravenosa (n = 108) ou por via subcutânea (n = 357). Os doentes que tiveram os seguintes eventos foram excluídos do estudo: taxas de depuração de creatinina < 15 ml/min, insuficiência cardíaca congestiva de Classe III a IV segundo a classificação da NYHA, enfarte do miocárdio nos últimos 4 meses ou os doentes com fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 40%. Os critérios de elegibilidade do estudo permitiram que doentes previamente tratados com carfilzomib (n = 3) ou bortezomib (n = 502) pudessem participar, desde que estes doentes tivessem tido, pelo menos, uma resposta parcial (PR) prévia à terapêutica de inibição do proteassoma, que não tivessem suspenso a terapêutica devido a toxicidade, e que tivessem pelo menos um período de 6 meses livre de tratamento, desde a última dose administrada.

As características demográficas e de base para o estudo 2011-003 estavam bem equilibradas entre os dois braços, incluindo tratamento prévio com bortezomib (54%), tratamento prévio com lenalidomida (38%), refratários a lenalidomida (25%), idade (65 anos, idades entre 30-89 anos), género (51%

masculino), estado funcional ECOG (45% com estado funcional 1), mutações genéticas de elevado risco, consistência de subtipos genéticos t(4;14) ou t(14;16), em mais de 10% de células plasmáticas analisadas ou deleção do 17p \geq 20% nas células plasmáticas (23%); mutações genéticas de risco desconhecido, que incluem doentes com resultados não colhidos ou não analisados (9%) e doença de base no estadio III do ISS (24%).

Os resultados do estudo 2011-003 estão sumarizados na tabela 8.

Tabela 8. Sumário da análise de eficácia do estudo 2011-003 em mieloma múltiplo em recaída

| | Braço Kd (N = 464) | Braço Vd (N = 465) |
|---|-------------------------------|-------------------------------|
| PFS mediana em meses (IC 95%) ^a | 18,7 (15,6; NE) | 9,4 (8,4; 10,4) |
| HR (IC 95%); valor-p unilateral ^b | 0,533 (0,44; 0,65); < 0,0001 | |
| Mediana da sobrevivência global em meses (IC 95%) | 47,6 (42,5; NE) | 40,0 (32,6; 42,3) |
| HR (IC 95%); valor-p unilateral ^b | 0,791 (0,65; 0,96); 0,010 | |
| ORR n (%) ^{a, c} | 357 (76,9) | 291 (62,6) |
| ≥ CR ^d | 58 (12,5) | 29 (6,2) |
| ≥ VGPR ^c | 252 (54,3) | 133 (28,6) |
| IC 95% de ORR | 72,8; 80,7 | 58,0; 67,0 |
| valor-p unilateral ^b | < 0,0001 | |

Kd = Kyprolis e dexametasona; Vd = bortezomib e dexametasona; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; HR = taxa de risco (*hazard ratio*); ORR = taxa de resposta global (*overall response rate*); CR = resposta completa (*complete response*); VGPR = resposta parcial muito boa (*very good partial response*)

^a Estes *endpoints* foram determinados pela Comissão de Revisão Independente

^b Estatisticamente significativo

^c A resposta global é definida como o alcance de uma melhor resposta global de PR, VGPR, CR, ou sCR

^d Estatisticamente significativo, valor-p unilateral = 0,0005

^e Estatisticamente significativo, valor-p unilateral = 0,0001

O estudo demonstrou uma melhoria significativa na PFS para os doentes do braço Kd, comparativamente aos doentes do braço Vd (HR: 0,53, IC 95%: 0,44; 0,65 [valor-p < 0,0001]) (ver figura 3).

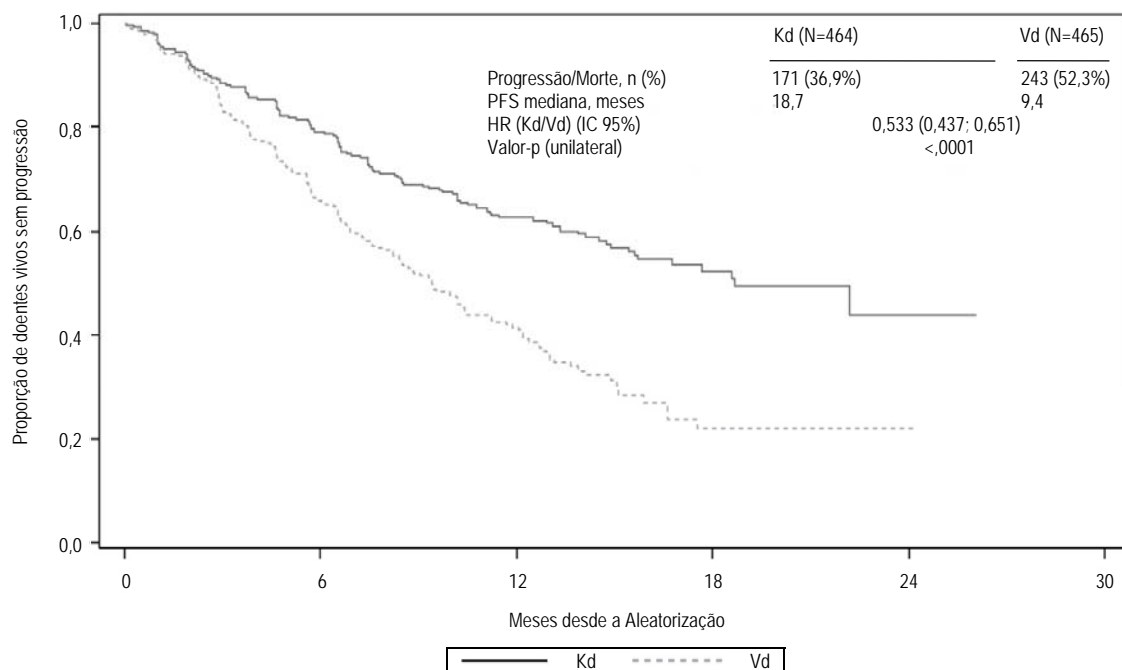
Resultados similares de PFS foram observados em doentes que receberam tratamento prévio com bortezomib (HR 0,56; IC 95%: 0,44; 0,73) e em doentes que não receberam tratamento prévio com bortezomib (HR 0,48; IC 95%: 0,36; 0,66).

O benefício da PFS de Kd foi observada consistentemente em todos os subgrupos, incluindo doentes \geq 75 anos de idade (n = 143), doentes com elevado risco de mutações genéticas (n = 210), e doentes com depuração de creatinina basal 30 - < 50 ml/min (n = 128).

Em doentes que receberam tratamento prévio com bortezomib (54%), a mediana da PFS foi de 15,6 meses no braço Kd *versus* 8,1 meses no braço Vd (HR = 0,56; IC 95%: 0,44; 0,73), a ORR foi de 71,2% *versus* 60,3%.

Em doentes que previamente receberam lenalidomida (38%), a mediana da PFS foi de 12,9 meses no braço Kd *versus* 7,3 meses no braço Vd (HR = 0,69; IC 95%: 0,52; 0,92), a ORR foi de 70,1% *versus* 59,3%. Em doentes refratários a lenalidomida (25%), a mediana da PFS foi de 8,6 meses no braço Kd *versus* 6,6 meses no braço Vd (HR = 0,80; IC 95%: 0,57; 1,11), a ORR foi de 61,9% *versus* 54,9%.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão como determinada pela IRC (intent-to-treat population) no estudo 2011-003



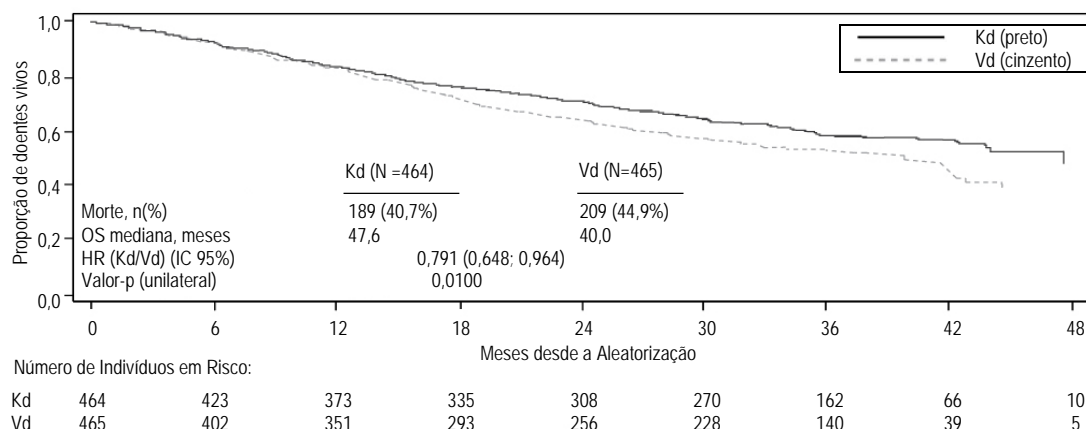
Número de Indivíduos em Risco:

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

Kd = Kyprolis e dexametasona; Vd = bortezomib e dexametasona; PFS = sobrevivência livre de progressão (*progression-free survival*); mo = meses (*months*); HR = taxa de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança

Foi realizada uma segunda análise intermédia de OS pré-planeada após 189 mortes no braço Kd e 209 mortes no braço Vd. Quando a análise foi realizada 80% dos eventos previstos estavam registados. A mediana do tempo de seguimento foi de aproximadamente 37 meses. Foi observada uma vantagem estatisticamente significativa na OS nos doentes no braço Kd comparativamente aos doentes no braço Vd (HR = 0,791; IC 95%: 0,65; 0,96; valor-p = 0,010) (ver figura 4).

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier da análise da sobrevivência global em mieloma múltiplo em recaída estudo 2011-003



GRH054SPT v1

Kd = Kyprolis e dexametasona; Vd = bortezomib e dexametasona; OS = sobrevivência global (*overall survival*); mo = meses (*months*); HR = taxa de risco (*hazard ratio*); IC = intervalo de confiança

Kyprolis em combinação com daratumumab e dexametasona para o tratamento de doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário – estudo 20160275 (CANDOR)

A segurança e eficácia de Kyprolis foram avaliadas num estudo de fase 3, aleatorizado, sem ocultação, multicêntrico e de superioridade, de Kyprolis com daratumumab e dexametasona (KdD) *versus* Kyprolis e dexametasona (Kd). Um total de 466 doentes com mieloma múltiplo em recaída ou refratário que receberam 1 a 3 tratamentos prévios foram incluídos no estudo e aleatorizados numa aleatorização 2:1 (312 no braço KdD e 154 no braço Kd).

Nos braços KdD e Kd, Kyprolis foi avaliado numa dose inicial de 20 mg/m², que foi aumentada para 56 mg/m² no dia 8 do ciclo 1, sendo administrado duas vezes por semana em 3 das 4 semanas como uma perfusão de 30 minutos.

Os doentes que tiveram as seguintes situações foram excluídos do ensaio: asma persistente moderada ou grave conhecida nos últimos 2 anos, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) conhecida com um FEV1 < 50% do normal previsto, insuficiência cardíaca congestiva ativa.

As características demográficas e de base eram, de um modo geral, semelhantes nos dois braços, incluindo género (57,5% masculino), raça (78,5% caucasianos), idade (64 anos, variação 29-84 anos), tratamento prévio com bortezomib (90%), refratários a bortezomib (29%), mutações genéticas de alto risco, que consistiam nos subtipos genéticos t(4; 14) ou t(14; 16), ou deleção 17p (16%) e mutações genéticas de risco desconhecido, que incluiu doentes com resultados não concluídos, com falhas ou em quantidade insuficiente (51%). Verificou-se uma proporção mais pequena de doentes com ≥ 75 anos de idade no grupo KdD (9,0%) do que no grupo Kd (14,3%). Os doentes tinham uma mediana (intervalo) de linhas prévias de tratamento de 2,0 (1 a 4). Uma percentagem superior de doentes tinha efetuado transplante prévio no grupo KdD (62,5%) comparativamente com o grupo Kd (48,7%). Apenas 1 doente no grupo KdD tinha recebido terapêutica prévia com anticorpo monoclonal anti-CD38.

Os resultados do estudo 20160275 estão resumidos na tabela 9, figura 5 e figura 6.

Tabela 9. Sumário da análise de eficácia do estudo 20160275

| | Braço KdD (N = 312) | Braço Kd (N = 154) |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| PFS mediana em meses (IC 95%) ^a | NE (NE, NE) | 15,8 (12,1; NE) |
| HR (IC 95%); valor-p unilateral ^b | 0,630 (0,464; 0,854); 0,0014 | |
| ORR (%) (IC 95%) ^{a, c} | 84,3 (79,8; 88,1) | 74,7 (67,0; 81,3) |
| Categoria de resposta, n (%) | | |
| N com resposta | 263 | 115 |
| CR | 89 (28,5) | 16 (10,4) |
| MRD [-] CR | 43 (13,8) | 5 (3,2) |
| VGPR | 127 (40,7) | 59 (38,3) |
| PR | 47 (15,1) | 40 (26,0) |
| Taxa de probabilidade | 1,925 (1,184; 3,129) | |
| Valor-p unilateral ^b | 0,0040 | |
| MRD[-]CR aos 12 meses | 12,5 (9,0; 16,7) | 1,3 (0,2; 4,6) |
| Taxa de probabilidade | 11,329 (2,703; 47,476) | |
| Valor-p unilateral ^b | < 0,0001 | |

KdD = Kyprolis com daratumumab e dexametasona; Kd = Kyprolis e dexametasona; IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; HR = taxa de risco (*hazard ratio*); ORR = taxa de resposta global (*overall response rate*); CR = resposta completa (*complete response*); VGPR = resposta parcial de muito boa qualidade (*very good partial response*); MRD[-]CR = resposta completa com doença residual mínima negativa (ou inexistente)

^a Estes *endpoints* foram determinados por uma Comissão de Revisão Independente considerando os critérios de resposta do IMWG.

^b Estatisticamente significativo

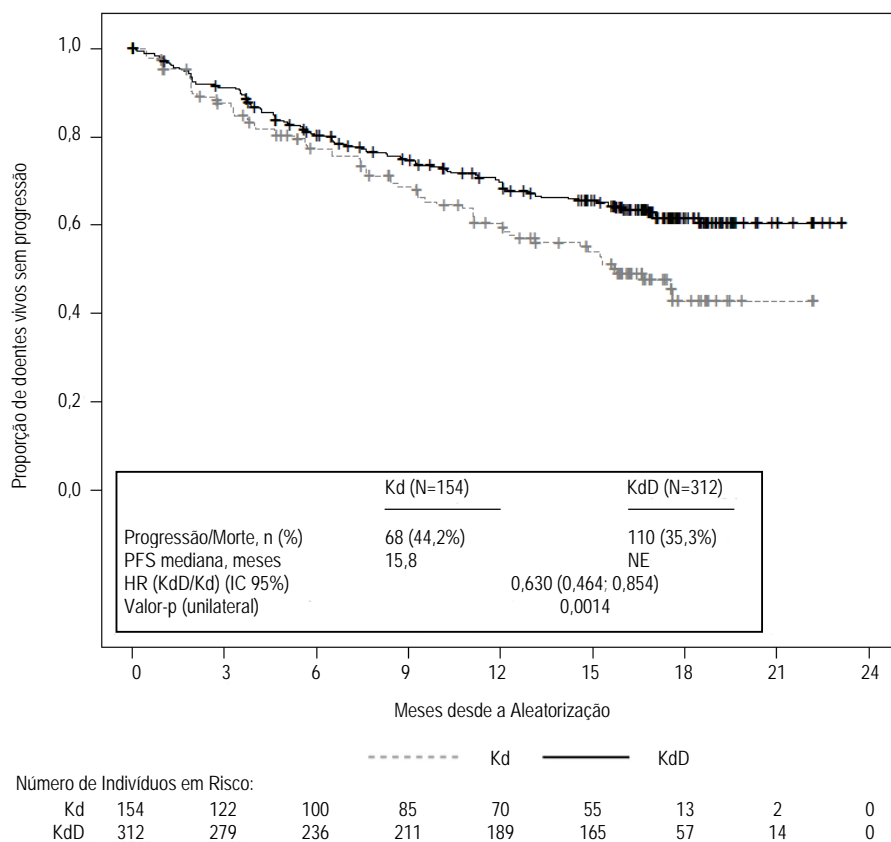
^c A resposta global é definida como o alcance de uma melhor resposta global de PR, VGPR, CR, ou melhor.

O ensaio demonstrou uma melhoria na PFS no braço KdD comparativamente com o braço Kd (taxa de risco [HR] = 0,630; IC 95%: 0,464; 0,854; p = 0,0014) que representa uma redução de 37% no risco de progressão de doença ou morte em doentes tratados com KdD. Na altura da análise primária da PFS, a PFS mediana não era estimável para o braço KdD e foi de 15,8 meses no braço Kd.

Nos doentes que receberam previamente lenalidomida (42,3%), a PFS mediana foi NE no braço KdD *versus* 12,1 meses no braço Kd (HR = 0,52; IC 95%: 0,34; 0,80), a ORR foi de 78,9% *versus* 74,3% (OR = 1,29; IC 95%: 0,65; 2,54), e a MRD[-]CR aos 12 meses foi de 11,4% *versus* 0,0% (OR = NE; IC 95%: NE, NE). Em doentes refratários a lenalidomida (33%), a mediana da PFS era NE no braço KdD *versus* 11,1 meses no braço Kd (HR = 0,45; IC 95%: 0,28; 0,74), a ORR foi de 79,8% *versus* 72,7% (OR = 1,48; IC 95%: 0,69; 3,20), e a MRD[-]CR aos 12 meses 13,1% *versus* 0,0% (OR = NE; IC 95%: NE, NE).

Estão disponíveis dados limitados para doentes idosos (≥ 75 anos). Um total de 43 doentes com mais de 75 anos de idade foram incluídos no estudo 20160275 (25 doentes no grupo KdD e 18 doentes no grupo Kd). Foi observada uma HR de 1,459 (IC 95%: 0,504; 4,223) na PFS. O risco de acontecimentos adversos fatais decorrentes do tratamento foi superior nos doentes com ≥ 65 anos de idade (ver secção 4.8). KdD deve ser usado com precaução em doentes com ≥ 75 anos após cuidadosa consideração do potencial benefício-risco de forma individual.

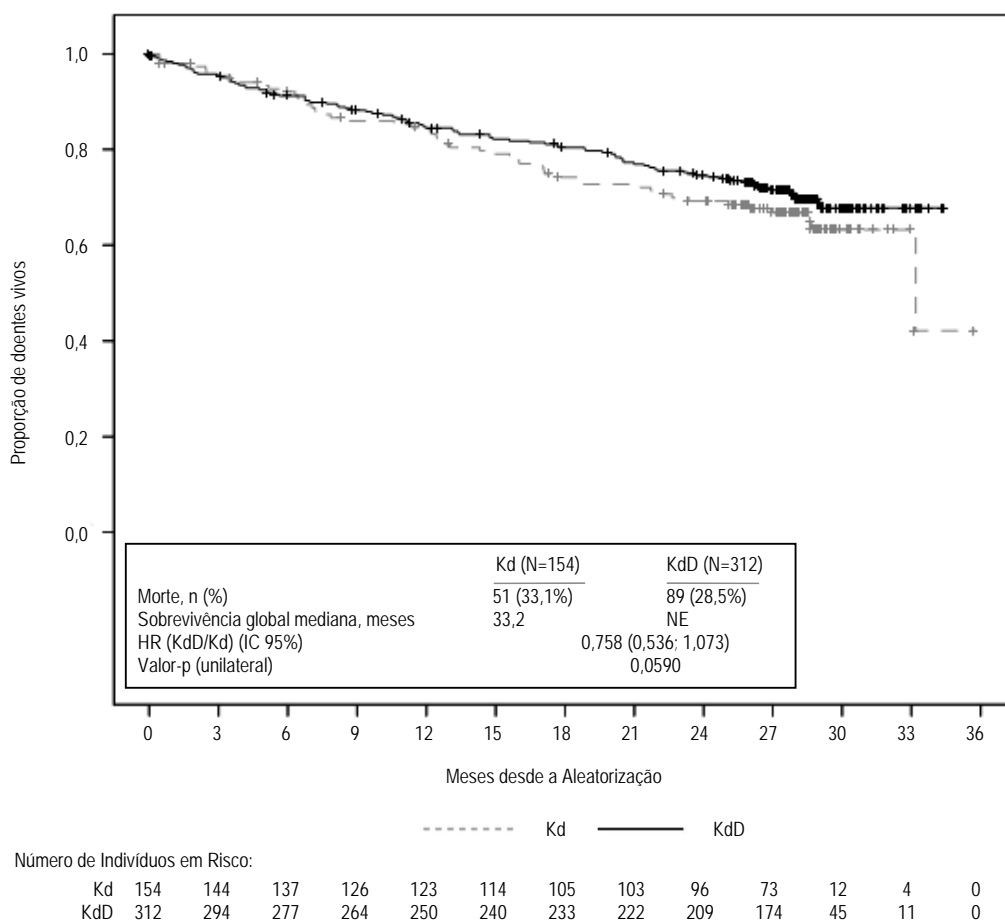
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão (população *intent-to-treat*) como determinada pela IRC no estudo 20160275



A ORR foi de 84,3% para doentes no braço KdD e 74,7% no braço Kd (ver tabela 9). A duração de resposta mediana não foi estimável para o braço KdD e foi de 16,6 meses (13,9; NE) para o grupo Kd. O tempo até resposta mediano foi de 1,0 (1; 14) meses para o braço KdD e de 1,0 (1; 10) meses para o braço Kd.

Foi realizada uma análise intermédia pré-planeada de OS aproximadamente 36 meses após a inclusão do primeiro doente no estudo. O tempo de seguimento mediano foi aproximadamente 28 meses. Os dados de sobrevivência global (ver figura 6) não tinham maturidade no momento da análise, no entanto, verificou-se uma tendência para uma OS mais longa no braço KdD comparativamente com o braço Kd.

Figura 6. Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global no estudo 20160275



Kyprolis em monoterapia em doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário

Foi criada nova evidência clínica com Kyprolis em monoterapia, em doentes com mieloma múltiplo em recaída e refratário. O estudo PX-171-011 foi um estudo de fase 3, aleatorizado e sem ocultação (n = 315; exigida a exposição a ≥ 3 terapêuticas prévias). Os doentes incluídos no estudo PX-171-011 receberam um tratamento prévio mais intenso com menor função orgânica e medular, em comparação aos incluídos no estudo PX-171-009. O estudo PX-171-011 avaliou Kyprolis em monoterapia *versus* um braço de controlo (corticosteroides e ciclofosfamida). O estudo não cumpriu o seu principal *endpoint* de eficácia de demonstrar a superioridade de Kyprolis sobre o braço de controlo na sobrevivência global (HR = 0,975 [IC 95%: 0,760; 1,249]). O estudo PX-171-003A1 foi um estudo de braço único de fase 2 (n = 266; exigida a exposição a ≥ 2 terapêuticas prévias), que atingiu o seu objetivo primário de eficácia em ORR (22,9%), avaliado pela IRC.

Eletrofisiologia cardíaca

Foi realizada uma avaliação dos possíveis efeitos de carfilzomib na função cardíaca, analisando os ECG triplicados em 154 doentes com neoplasia maligna avançada, incluindo mieloma múltiplo, através de uma leitura com ocultação central. O efeito de carfilzomib na repolarização cardíaca usando o intervalo QT com correção de Fridericia (intervalo QTcF) e a análise das relações de concentração QTc, demonstram não existir sinal claro de qualquer efeito dependente de dose. O limite superior do intervalo de confiança (IC) 95% unilateral para o efeito previsto na QTcF na C_{max} foi 4,8 mseg. Com correção de Bazett (intervalo QTcB) o limite superior do intervalo de confiança (IC) 95% unilateral para o efeito previsto na QTcB na C_{max} foi 5,9 mseg.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Kyprolis em todos os subgrupos da população pediátrica no mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A C_{\max} e AUC após uma perfusão intravenosa de 2 a 10 minutos de 27 mg/m² foram de 4.232 ng/ml e 379 ng•hr/ml, respetivamente. Após doses repetidas de Kyprolis de 15 e 20 mg/m², a exposição sistémica (AUC) e a semivida foram semelhantes nos dias 1 e 15 ou 16 do ciclo 1, sugerindo não haver acumulação sistémica de carfilzomib. Nas doses entre 20 e 56 mg/m², verificou-se um aumento dependente da dose na exposição.

Uma perfusão de 30 minutos resultou numa semivida e numa AUC similar, mas uma C_{\max} 2 a 3 vezes inferior comparativamente à observada numa perfusão de 2 a 10 minutos com a mesma dose. Após uma perfusão de 30 minutos de uma dose 56 mg/m², a AUC (948 ng•hr/ml) foi aproximadamente 2,5 vezes superior à observada com uma dose de 27 mg/m², e a C_{\max} (2.079 ng/ml) foi inferior comparativamente à da dose de 27 mg/m² após uma perfusão de 2 a 10 minutos.

Distribuição

O volume de distribuição médio em estado de equilíbrio de uma dose de 20 mg/m² de carfilzomib foi 28 l. Quando testado *in vitro*, a ligação de carfilzomib a proteínas plasmáticas humanas foi, em média, 97% no intervalo de concentração de 0,4 a 4 micromolar.

Biotransformação

Carfilzomib foi rapidamente e extensamente metabolizado. Os principais metabolitos detetados em plasma e urina humanos e criados *in vitro* por hepatócitos humanos foram fragmentos peptídicos e o diol de carfilzomib, sugerindo que a clivagem da peptidase e a hidrólise de epóxido foram as principais vias de metabolismo. Os mecanismos mediados pelo citocromo P450 desempenharam um papel insignificante no metabolismo global de carfilzomib. Os metabolitos não têm atividade biológica conhecida.

Eliminação

Após a administração intravenosa de doses ≥ 15 mg/m², carfilzomib foi rapidamente eliminado da circulação sistémica com uma semivida ≤ 1 hora no dia 1 do ciclo 1. A depuração sistémica variou entre 151 e 263 l/hora e ultrapassou o fluxo sanguíneo hepático, sugerindo que carfilzomib tenha sido maioritariamente eliminado por via extra-hepática. Carfilzomib é maioritariamente eliminado pelo metabolismo com a subsequente excreção dos seus metabolitos na urina.

Populações especiais

Análises na população farmacocinética apontam para que não haja efeitos da idade, género ou raça na farmacocinética de carfilzomib.

Compromisso hepático

Um estudo de farmacocinética avaliou 33 doentes com neoplasias malignas refratárias ou progressivamente avançadas (tumores sólidos; n = 31 ou doenças hematológicas malignas; n = 2), os quais tinham a função hepática normal (bilirrubina \leq ao limite superior da normalidade [ULN]; aspartato aminotransferase [AST] \leq ULN, n = 10), compromisso hepático ligeiro (bilirrubina $> 1-1,5 \times$ ULN ou AST $>$ ULN, mas com a bilirrubina \leq ULN, n = 14), ou, compromisso hepático

moderado (bilirrubina $> 1,5-3 \times \text{ULN}$; qualquer AST, $n = 9$). A farmacocinética de carfilzomib ainda não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (bilirrubina $> 3 \times \text{ULN}$ e qualquer AST). Kyprolis foi administrado por via intravenosa, como um agente único, durante 30 minutos numa dose de 20 mg/m^2 nos dias 1 e 2, e numa dose de 27 mg/m^2 nos dias 8, 9, 15 e 16 do ciclo 1. Se tolerado, os doentes recebiam uma dose inicial de 56 mg/m^2 ao iniciar o ciclo 2. O estado da função hepática de base não teve efeito marcado na exposição sistémica total (AUC_{last}) de carfilzomib após uma administração única ou repetida (a razão média geométrica em AUC_{last} com uma dose de 27 mg/m^2 no dia 16 do ciclo 1 para compromisso ligeiro e moderado *versus* função hepática normal foi de 144,4% e 126,1%, respetivamente; e numa dose de 56 mg/m^2 no dia 1 do ciclo 2 foi de 144,7% e 121,1%). Contudo, em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado de base, todos com tumores sólidos, houve uma elevada incidência de alterações na função hepática, de acontecimentos adversos de grau ≥ 3 e de acontecimentos adversos graves em comparação com doentes com função hepática normal (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética de carfilzomib foi estudada em dois estudos dedicados ao compromisso renal.

O primeiro estudo foi conduzido em 50 doentes com mieloma múltiplo com função renal normal ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 80 \text{ ml/min}$, $n = 12$), com compromisso renal ligeiro ($\text{Cl}_{\text{cr}} 50-80 \text{ ml/min}$, $n = 12$), moderado ($\text{Cl}_{\text{cr}} 30-49 \text{ ml/min}$, $n = 10$), e grave ($\text{Cl}_{\text{cr}} < 30 \text{ ml/min}$, $n = 8$), e em doentes em diálise crónica ($n = 8$). Kyprolis foi administrado por via intravenosa, como um agente único, durante 2 a 10 minutos em doses até 20 mg/m^2 . Dados de farmacocinética foram recolhidos dos doentes após administração de uma dose de 15 mg/m^2 no ciclo 1 e de uma dose de 20 mg/m^2 no ciclo 2. O segundo estudo foi conduzido em 23 doentes com mieloma múltiplo refratário com depuração de creatinina $\geq 75 \text{ ml/min}$ ($n = 13$), e em doentes com insuficiência renal crónica terminal (IRCT) com necessidade de diálise ($n = 10$). Dados de farmacocinética foram recolhidos de doentes após a administração de uma dose de 27 mg/m^2 através de uma perfusão de 30 minutos no dia 16 do ciclo 1, e de uma dose de 56 mg/m^2 no dia 1 do ciclo 2.

Os resultados de ambos os estudos mostraram que o estado da função renal não tem efeito marcado na exposição a carfilzomib após a administração de uma dose única ou de doses repetidas. A razão média geométrica na AUC_{last} de uma dose de 15 mg/m^2 no dia 1 do ciclo 1 para compromisso renal ligeiro, moderado, grave e diálise crónica *versus* função renal normal foi de 124,36%, 111,07%, 84,73% e 121,72%, respetivamente. As razões médias geométricas na AUC_{last} para uma dose de 27 mg/m^2 no dia 16 do ciclo 1, e para uma dose de 56 mg/m^2 no dia 1 do ciclo 2 para IRCT *versus* função renal normal foram de 139,72% e 132,75%, respetivamente. No primeiro estudo o metabolito M14, um fragmento peptídico e o metabolito circulante mais abundante, aumentou 2 e 3 vezes mais em doentes com compromisso renal moderado e grave, respetivamente, e 7 vezes mais em doentes com necessidade de diálise (baseado na AUC_{last}). No segundo estudo, as exposições para M14 foram maiores (aproximadamente 4 vezes mais) em doentes com IRCT do que em doentes com função renal normal. Este metabolito não tem atividades biológicas conhecidas. Acontecimentos adversos graves relacionados com o agravamento da função renal foram mais comuns em doentes com disfunção renal de base (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carfilzomib foi clastogénico no teste de aberração cromossómica *in vitro* em linfócitos de sangue periférico. Carfilzomib não foi mutagénico no teste de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames) e não foi clastogénico no teste de micronúcleo *in vivo* na medula de ratinhos.

Macacos aos quais foi administrada uma dose única de 3 mg/kg de carfilzomib em bólus intravenoso (o que corresponde a 36 mg/m^2 e é similar à dose recomendada de 27 mg/m^2 em humanos com base na ASC) apresentaram hipotensão, aumento da frequência cardíaca e aumento dos valores séricos de troponina T. A repetição da administração de bólus intravenoso de carfilzomib em doses $\geq 2 \text{ mg/kg/dose}$ em ratos e 2 mg/kg/dose em macacos utilizando regimes de dose semelhantes aos utilizados na prática clínica resultaram em mortalidades por toxicidade que ocorreram nos sistemas

cardiovascular (insuficiência cardíaca, fibrose cardíaca, acumulação de líquido no pericárdio, hemorragia/degeneração cardíaca), gastrointestinal (necrose/hemorragia), renal (glomerulonefropatia, necrose tubular, disfunção) e pulmonar (hemorragia/inflamação). A dose de 2 mg/kg/dose em ratos é cerca de metade da dose recomendada de 27 mg/m² em humanos com base na ASC. A dose mais alta não gravemente tóxica de 0,5 mg/kg nos macacos resultou em inflamação intersticial nos rins bem como numa glomerulopatia ligeira e inflamação cardíaca ligeira. Estas descobertas foram notificadas a 6 mg/m² a qual está abaixo da dose recomendada de 27 mg/m² em adultos.

Não foram realizados estudos de fertilidade com carfilzomib. Não se observaram efeitos nos tecidos reprodutivos durante os estudos de toxicidade de 28 dias, de dose repetida, em ratos e macacos ou nos estudos de toxicidade crónica de 6 meses em ratos e de 9 meses em macacos. Carfilzomib provocou toxicidade embriofetal em coelhas grávidas em doses inferiores às de doentes a receber a dose recomendada. Carfilzomib não foi teratogénico quando administrado em ratos fêmea grávidas durante a organogénese em doses até 2 mg/kg/dia, a qual é aproximadamente metade da dose recomendada de 27 mg/m² em adultos com base na ASC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Éter sulfobutil-betadex sódico
Ácido cítrico anidro (E330)
Hidróxido de sódio para ajuste do pH

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Kyprolis pó para solução para perfusão não pode ser misturado com a solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis com pó (fechado)

3 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade química e física em uso da solução reconstituída no frasco para injetáveis, seringa, e da bolsa intravenosa foi demonstrada por 24 horas a 2°C - 8°C ou por 4 horas a 25°C. O tempo de intervalo desde a reconstituição da solução até à sua administração não pode ultrapassar as 24 horas.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação e as condições após abertura são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C – 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I, de 10 ml, fechado com tampa elastomérica laminada com fluoropolímero e selo de alumínio com tampa de plástico azul clara descartável.

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I, de 30 ml, fechado com tampa elastomérica laminada com fluoropolímero e selo de alumínio com tampa de plástico cor-de-laranja destacável.

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro transparente de tipo I, de 50 ml, fechado com tampa elastomérica laminada com fluoropolímero e selo de alumínio com tampa de plástico roxa destacável.

Embalagem com um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

O carfilzomib é um agente citotóxico. Portanto, deve ter-se precaução durante o manuseamento e a preparação de Kyprolis. Recomenda-se a utilização de luvas e outro equipamento de proteção.

Reconstituição e preparação para administração intravenosa

Os frascos para injetáveis de Kyprolis não contêm conservantes antimicrobianos e destinam-se a uma única utilização. Devem ser cumpridas as técnicas assépticas apropriadas.

A solução reconstituída contém carfilzomib numa concentração de 2 mg/ml. Antes da reconstituição leia, na íntegra, as instruções para preparação:

1. Calcule a dose (mg/m²) e o número de frascos para injetáveis necessários de Kyprolis através da ASC de base do doente. Os doentes com uma ASC superior a 2,2 m² têm de receber uma dose baseada na ASC de 2,2 m². Não são necessários ajustes de dose para alterações de peso ≤ 20%.
2. Retire o frasco para injetáveis do frigorífico apenas antes de o utilizar.
3. Utilize apenas uma agulha de calibre 21 ou superior (0,8 mm ou agulha com um diâmetro externo mais pequeno) para fazer a reconstituição asséptica do conteúdo de cada frasco para injetáveis, injetando lentamente 5 ml (para um frasco para injetáveis de 10 mg), 15 ml (para um frasco para injetáveis de 30 mg) ou 29 ml (para um frasco para injetáveis de 60 mg) de água estéril para injetáveis através da tampa e direcionando a solução para a PAREDE INTERNA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS para minimizar a formação de espuma.
4. Misture suavemente e/ou inverta lentamente o frasco para injetáveis durante cerca de 1 minuto ou até a dissolução estar concluída. NÃO AGITE. Se surgir espuma, deixe a solução assentar no frasco para injetáveis até que a espuma desapareça (cerca de 5 minutos) e a solução se apresente límpida.
5. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. O produto reconstituído deve ser uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada e não deve ser administrada se for observada qualquer descoloração ou partículas.
6. Elimine possíveis resíduos que tenham ficado no frasco para injetáveis.

7. Kyprolis pode ser administrado diretamente através de perfusão intravenosa ou, em alternativa administrado numa bolsa intravenosa. Não administrar sob a forma de injeção intravenosa rápida ou de bólus.
8. Quando administrado através de bolsa intravenosa, utilize apenas uma agulha de calibre 21 ou superior (0,8 mm ou agulha com um diâmetro externo mais pequeno) para retirar a dose calculada do frasco para injetáveis e diluir para a bolsa intravenosa de 50 ou 100 ml com solução injetável de 5% de glucose.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de novembro de 2015
Data da última renovação: 25 de junho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Baixos

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irlanda

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de carfilzomib.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330), hidróxido de sódio. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1060/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de carfilzomib.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330), hidróxido de sódio. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1060/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 30 mg de carfilzomib.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330), hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1060/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 60 mg de carfilzomib.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330), hidróxido de sódio. Ver o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1060/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 60 mg de carfilzomib.
Após reconstituição, 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330), hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para administração intravenosa.
Para administração única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1060/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kyprolis 10 mg pó para solução para perfusão
Kyprolis 30 mg pó para solução para perfusão
Kyprolis 60 mg pó para solução para perfusão
carfilzomib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Kyprolis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyprolis
3. Como utilizar Kyprolis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kyprolis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kyprolis e para que é utilizado

Kyprolis é um medicamento que contém a substância ativa carfilzomib.

Carfilzomib funciona ao bloquear os proteassomas. O proteassoma é um sistema dentro das células que destrói as proteínas quando estas estão danificadas ou já não são necessárias. Kyprolis causa a morte das células neoplásicas ao prevenir a destruição das proteínas nas células neoplásicas, dado que estas têm maior probabilidade de conter mais proteínas anormais.

Kyprolis é utilizado para tratar doentes adultos com mieloma múltiplo que tiveram, pelo menos, um tratamento anterior para esta doença. O mieloma múltiplo é um cancro dos plasmócitos (um tipo de glóbulos brancos).

Kyprolis ser-lhe-á administrado juntamente com daratumumab e dexametasona, com lenalidomida e dexametasona, ou com apenas dexametasona. O daratumumab, a lenalidomida e a dexametasona são outros medicamentos utilizados no tratamento do mieloma múltiplo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyprolis

O seu médico irá examiná-lo e rever a sua história clínica. Será acompanhado de perto durante o tratamento. Antes de iniciar Kyprolis e durante o tratamento, ser-lhe-ão feitas análises ao sangue para confirmar se tem glóbulos sanguíneos suficientes e que o seu fígado e rins estão a funcionar devidamente. O seu médico ou enfermeiro irão averiguar se está a receber líquidos suficientes.

Deverá consultar o folheto informativo de todos os medicamentos que estiver a tomar em combinação com Kyprolis para compreender a informação relacionada com esses medicamentos.

Não utilize Kyprolis se tem alergia a carfilzomib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de utilizar Kyprolis se tem alguma das condições listadas abaixo. Pode precisar de testes adicionais para verificar se o seu coração, rins e fígado estão a funcionar corretamente.

- Problemas cardíacos, incluindo história de dor torácica (angina), ataque cardíaco, batimentos cardíacos irregulares, pressão arterial alta ou se já tomou medicamentos para o coração
- Problemas pulmonares, incluindo história de dificuldade em respirar em repouso ou em atividade (dispneia)
- Problemas nos rins, incluindo insuficiência renal ou se já foi submetido a diálise
- Problemas no fígado, incluindo história de hepatite, fígado gordo ou se já lhe foi dito que o seu fígado não funciona adequadamente
- Hemorragias que não são normais, incluindo o rápido aparecimento de nódoas negras, de hemorragias resultantes de uma lesão, tal como um corte, que demoram mais tempo do que o esperado para parar, ou hemorragia interna que se manifeste como tosse com sangue, vômito com sangue, fezes escuras ou fezes com sangue vermelho vivo; ou hemorragia no cérebro que leve a dormência repentina ou paralisia de um lado da face, pernas ou braços, dor de cabeça repentina e grave ou problemas em ver ou dificuldade em falar ou engolir. Isto pode significar que tem uma contagem baixa de plaquetas (as células que ajudam que o sangue coagule)
- Antecedentes de coágulos sanguíneos nas suas veias
- Dor ou inchaço na perna ou no braço (o que pode ser um sintoma de coágulos sanguíneos nas veias profundas da perna ou do braço), dor torácica ou dificuldade em respirar (o que pode ser um sintoma de coágulos sanguíneos nos pulmões)
- Uma doença grave para a qual tenha sido hospitalizado ou recebido medicamentos.

Situações às quais deverá estar atento

Deverá estar atento a determinados sintomas enquanto estiver a ser tratado com Kyprolis de forma a diminuir o risco de problemas. Kyprolis pode agravar algumas doenças ou provocar efeitos secundários graves, que podem ser fatais, tais como problemas cardíacos, problemas pulmonares, problemas nos rins, síndrome de lise tumoral (uma condição potencialmente fatal que ocorre quando as células neoplásicas rebentam e libertam o seu conteúdo na corrente sanguínea), reações relacionadas com a perfusão de Kyprolis, nódoas negras ou sangramento fora do normal (incluindo hemorragia interna), coágulos sanguíneos nas veias, problemas no fígado, determinadas doenças do sangue ou uma situação neurológica conhecida como SEPR. Ver “Situações às quais deverá estar atento” na secção 4.

Informe o seu médico caso já tenha tido ou possa ter atualmente uma infeção pelo vírus da hepatite B. Isto porque este medicamento pode causar uma reativação do vírus da hepatite B. O seu médico irá averiguar se tem sinais desta infeção antes, durante e por algum tempo após o tratamento com este medicamento. Informe o seu médico imediatamente se sentir um agravamento do cansaço ou se detetar um amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos.

Em qualquer momento durante ou após o tratamento, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro se: tiver visão turva ou dupla, ou perda de visão, dificuldade em falar, fraqueza num braço ou numa perna, alterações na forma de andar ou problemas de equilíbrio, dormência persistente, diminuição da sensibilidade ou perda da sensibilidade, perda de memória ou confusão. Todos estes podem ser sintomas de uma doença do cérebro grave e potencialmente fatal conhecida como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se já tinha estes sintomas antes do tratamento com carfilzomib, informe o seu médico sobre qualquer alteração dos mesmos.

Outros medicamentos e Kyprolis

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, inclusive medicamentos obtidos sem receita médica, como é o caso de vitaminas ou de medicamentos à base de plantas.

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar medicamentos utilizados para prevenir a gravidez, tais como contraceptivos orais ou outros contraceptivos hormonais, uma vez que estes podem não ser adequados para utilização com Kyprolis.

Gravidez e amamentação

Para as mulheres que utilizam Kyprolis

Não tome Kyprolis se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. O tratamento com Kyprolis não foi avaliado em mulheres grávidas. Enquanto estiver a tomar Kyprolis, e durante 30 dias após terminar o tratamento deverá utilizar métodos contraceptivos adequados para assegurar que não engravida. Deverá falar com o seu médico ou enfermeiro sobre os métodos contraceptivos adequados.

Se ficar grávida durante o tratamento com Kyprolis, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Não tome Kyprolis se estiver a amamentar. Desconhece-se se Kyprolis passa para o leite materno em humanos.

Prevê-se que a lenalidomida seja nociva para o feto. Uma vez que Kyprolis é administrado em combinação com lenalidomida deverá cumprir o Programa de Prevenção da Gravidez (consulte o folheto informativo da lenalidomida para informação sobre a prevenção de gravidez e discuta-o com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro).

Para os homens a utilizar Kyprolis

Enquanto estiver a utilizar Kyprolis e durante 90 dias após a interrupção do tratamento, deve usar um preservativo mesmo que a sua parceira esteja grávida.

Se a sua parceira engravidar enquanto estiver a utilizar Kyprolis ou no prazo de 90 dias após a interrupção do tratamento, informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enquanto está em tratamento com Kyprolis poderá sentir fadiga, tonturas, sensação de desmaio e/ou uma queda da pressão arterial. Estes sintomas poderão diminuir a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Não conduza nem utilize máquinas se tiver estes sintomas.

Kyprolis contém sódio

Este medicamento contém 37 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 10 mg. Isto é equivalente a 1,9% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta pela OMS para um adulto.

Este medicamento contém 109 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 30 mg. Isto é equivalente a 5,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta pela OMS para um adulto.

Este medicamento contém 216 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis de 60 mg. Isto é equivalente a 11% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta pela OMS para um adulto.

Kyprolis contém ciclodextrina

Este medicamento contém 500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 10 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

Este medicamento contém 1.500 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 30 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

Este medicamento contém 3.000 mg de ciclodextrina (éter sulfobutil-betadex sódico) em cada frasco para injetáveis de 60 mg que é equivalente a 88 mg/kg para um adulto de 70 kg.

3. Como utilizar Kyprolis

Kyprolis ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro. A dose será calculada com base na sua altura e peso (área de superfície corporal). O seu médico ou enfermeiro decidirão qual a dose de Kyprolis que irá receber.

Kyprolis vai ser administrado sob a forma de perfusão na sua veia. A perfusão pode demorar até 30 minutos. Kyprolis é administrado em 2 dias consecutivos, semanalmente, durante 3 semanas, seguido de uma semana sem tratamento.

Cada período de 28 dias é um ciclo de tratamento. Isto significa que Kyprolis ser-lhe-á administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de cada ciclo de 28 dias. As doses no dia 8 e 9 de cada ciclo não serão administradas a partir do ciclo 13 se estiver a ser tratado com Kyprolis em combinação com lenalidomida e dexametasona.

A maioria dos doentes fará o tratamento enquanto a sua doença melhorar ou permanecer estável. No entanto, o tratamento com Kyprolis também pode ser interrompido se apresentar efeitos secundários que não possam ser resolvidos.

Juntamente com Kyprolis ser-lhe-ão também administrados lenalidomida e dexametasona, daratumumab e dexametasona ou apenas dexametasona. Também lhe poderão ser dados outros medicamentos.

Se utilizar mais Kyprolis do que deveria

Dado que este medicamento será administrado por um médico ou enfermeiro é pouco provável que utilize mais do que deveria. No entanto, se lhe for administrado demasiado Kyprolis o seu médico irá vigiá-lo em relação aos efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Situações às quais deverá estar atento

Alguns efeitos adversos podem ser graves. Informe o seu médico imediatamente, caso venha a sentir algum dos seguintes sintomas:

- Dores no peito, falta de ar, ou os pés inchados, os quais podem ser sintomas de problemas cardíacos
- Dificuldade em respirar, incluindo dificuldade em respirar em repouso ou em atividade ou tosse (dispneia), respiração rápida, sensação de não conseguir respirar ar suficiente, pieira ou tosse, que podem ser sintomas de toxicidade nos pulmões

- Pressão arterial muito elevada, dor intensa no peito, dor de cabeça intensa, confusão, visão turva, náuseas e vômitos, ou ansiedade grave, que podem ser sintomas de uma situação conhecida como crises hipertensivas
- Falta de ar em atividades cotidianas ou em repouso, batimento cardíaco irregular, pulsação acelerada, cansaço, tonturas e desmaios, que podem ser sintomas de uma condição conhecida como hipertensão pulmonar
- Tornozelos, pés ou mãos inchados, perda de apetite, urinar menos ou ter resultados anormais nas análises ao sangue, os quais podem ser sintomas de problemas nos rins ou de insuficiência renal
- Um efeito secundário conhecido como síndrome de lise tumoral, o qual pode ser provocado pela rápida destruição de células tumorais e que pode provocar batimentos cardíacos irregulares, insuficiência renal ou análises ao sangue com resultados anormais
- Febre, arrepios ou tremor, dor nas articulações, dor muscular, rubor facial ou inchaço da cara, dos lábios, da língua e/ou da garganta que possa causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema), fraqueza, falta de ar, pressão arterial baixa, desmaios, redução da frequência cardíaca, aperto ou dor no peito podem acontecer como uma reação relacionada com a perfusão
- Nódos negros ou sangramento anormal, como no caso de um corte, que demora mais tempo que o habitual para parar de sangrar; ou hemorragia interna que se manifeste como tosse com sangue, vômito com sangue, fezes escuras ou fezes com sangue vermelho vivo; ou hemorragia no cérebro que leve a dormência repentina ou paralisia de um lado da face, pernas ou braços, dor de cabeça repentina e grave ou problemas em ver ou dificuldade em falar ou engolir
- Dor ou inchaço na perna ou no braço (o que pode ser um sintoma de coágulos sanguíneos nas veias profundas da perna ou do braço), dor torácica ou dificuldade em respirar (o que pode ser um sintoma de coágulos sanguíneos nos pulmões)
- Amarelecimento da sua pele e olhos (icterícia), dor ou inchaço abdominal, náuseas ou vômitos, os quais podem ser sintomas de problemas no fígado incluindo insuficiência hepática. Caso já tenha tido infecção pelo vírus da hepatite B, o tratamento com este medicamento pode causar a reativação da infecção
- Sangramento, nódos negros, fraqueza, confusão, febre, náuseas, vômitos e diarreia e insuficiência renal aguda, os quais podem ser sinais de uma doença do sangue conhecida como microangiopatia trombótica
- Dores de cabeça, confusão, convulsões (ataques), perda visual e pressão arterial elevada (hipertensão), que podem ser sintomas de uma doença neurológica conhecida como síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR).

Outros possíveis efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infecção pulmonar grave (pneumonia)
- Infecção do trato respiratório (infecção das vias respiratórias)
- Contagem baixa de plaquetas, que podem provocar nódos negros e fácil sangramento (trombocitopenia)
- Contagem baixa de glóbulos brancos, o que pode diminuir a sua capacidade para combater a infecção e pode estar associada a febre
- Contagem baixa de glóbulos vermelhos (anemia) que pode provocar cansaço e fadiga
- Alterações nas análises ao sangue (diminuições dos valores de potássio no sangue, aumento dos valores de creatinina no sangue)
- Diminuição do apetite
- Dificuldade em dormir (insónia)
- Dor de cabeça
- Dormência, formigueiro ou diminuição da sensibilidade nas mãos e/ou pés
- Tonturas
- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Falta de ar
- Tosse
- Diarreia

- Náuseas
- Obstipação
- Vômitos
- Dor de estômago
- Dor nas costas
- Dor nas articulações
- Dor nos braços, pernas, mãos ou pés
- Espasmos musculares
- Febre
- Arrepios
- Inchaço das mãos, pés ou tornozelos
- Sensação de fraqueza
- Cansaço (fadiga)

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Reação relacionada com a perfusão
- Insuficiência cardíaca e problemas cardíacos, incluindo batimento cardíaco rápido, irregular ou forte
- Ataque cardíaco
- Problemas nos rins, incluindo insuficiência renal
- Coágulos nas veias (trombose venosa profunda)
- Sentir-se muito quente
- Coágulos nos pulmões
- Líquido nos pulmões
- Pieira
- Infecção grave, que pode incluir infecção no sangue (sépsis)
- Infecção pulmonar
- Problemas no fígado, incluindo um aumento das enzimas hepáticas no sangue
- Sintomas de tipo gripal (gripe)
- Reativação do vírus da varicela (zona) que pode causar uma erupção cutânea e dor (herpes zóster)
- Infecção do trato urinário (infecção das estruturas que transportam a urina)
- Tosse que pode incluir aperto no peito ou dor, congestão nasal (bronquite)
- Dores de garganta
- Inflamação do nariz e da garganta
- Corrimento nasal, congestão nasal ou espirros
- Infecção viral
- Infecção do estômago e do intestino (gastroenterite)
- Hemorragia no estômago e intestinos
- Alterações nas análises ao sangue (diminuição dos valores de sódio, magnésio, proteínas, cálcio ou fosfato no sangue, aumento dos valores de cálcio, ácido úrico, potássio, bilirrubina, proteína C-reativa ou açúcar)
- Desidratação
- Ansiedade
- Sensação de confusão
- Visão turva
- Cataratas
- Pressão arterial baixa (hipotensão)
- Sangramento nasal
- Alterações na voz ou rouquidão
- Indigestão
- Dores de dentes
- Erupção cutânea
- Dor óssea, dor muscular, dor no peito

- Fraqueza muscular
- Músculos doridos
- Prurido cutâneo
- Vermelhidão na pele
- Aumento da transpiração
- Dor
- Dor, inchaço, irritação ou desconforto no local onde foi dada a injeção na sua veia
- Zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- Uma sensação geral de mal-estar ou desconforto

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Hemorragia nos pulmões
- Inflamação do colon causada por uma bactéria chamada *Clostridium difficile*
- Reação alérgica ao Kyprolis
- Insuficiência multiorgânica
- Diminuição do fluxo de sangue ao coração
- Hemorragia no cérebro
- Acidente vascular cerebral
- Dificuldade em respirar, respiração rápida e/ou pontas dos dedos e lábios ligeiramente azuis (síndrome de dificuldade respiratória aguda)
- Inchaço do revestimento do coração (pericardite), os sintomas incluem dor atrás dos ossos do peito, por vezes, espalhando-se ao longo do pescoço e ombros, por vezes com febre
- Retenção de fluidos no revestimento do coração (derrame pericárdico), os sintomas incluem dor no peito ou pressão e falta de ar
- Um bloqueio no fluxo da biliar do fígado (colestase), que pode causar comichão na pele, pele amarela, urina muito escura e fezes muito pálidas
- Perfuração do sistema digestivo
- Infecção por citomegalovírus
- Reativação da infecção pelo vírus da hepatite B (inflamação viral do fígado)
- Inflamação do pâncreas

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kyprolis

Kyprolis vai ser conservado na farmácia.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Kyprolis após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis e na embalagem de cartão. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O produto reconstituído deve ser uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada e não deve ser administrado se for observada qualquer descoloração ou partículas.

Kyprolis é para ser utilizado uma única vez. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kyprolis

- A substância ativa é o carfilzomib. Cada frasco para injetáveis contém 10 mg, 30 mg ou 60 mg de carfilzomib. Após a reconstituição 1 ml de solução contém 2 mg de carfilzomib.
- Os outros componentes são o éter sulfobutil-betadex sódico, ácido cítrico anidro (E330) e hidróxido de sódio (ver secção 2 “Kyprolis contém sódio”).

Qual o aspeto de Kyprolis e conteúdo da embalagem

Kyprolis está acondicionado num frasco para injetáveis de vidro sob a forma de pó para solução para perfusão branco a esbranquiçado, que é reconstituído (dissolvido) antes de ser utilizado. A solução reconstituída é uma solução límpida, incolor ou ligeiramente amarelada.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel.: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a reconstituição e preparação de Kyprolis, pó para solução para perfusão para administração intravenosa

O carfilzomib é um agente citotóxico. Portanto, deve ter-se precaução durante o manuseamento e a preparação de Kyprolis. Recomenda-se a utilização de luvas e outro equipamento de proteção.

Os frascos para injetáveis de Kyprolis não contêm conservantes antimicrobianos e destinam-se a serem utilizados uma única vez. Devem ser cumpridas as técnicas assépticas apropriadas.

A solução reconstituída contém carfilzomib numa concentração de 2 mg/ml. Antes da reconstituição leia, na íntegra, as instruções para preparação:

1. Calcule a dose (mg/m²) e o número de frascos para injetáveis necessários de Kyprolis através da área de superfície corporal (ASC) de base do doente. Os doentes com uma ASC superior a 2,2 m² devem receber uma dose baseada na ASC de 2,2 m². Não são necessários ajustes de dose para alterações de peso ≤ 20%.
2. Retire o frasco para injetáveis do frigorífico apenas antes de o utilizar.
3. Utilize apenas uma agulha de calibre 21 ou superior (0,8 mm ou agulha com um diâmetro externo mais pequeno) para fazer a reconstituição asséptica do conteúdo de cada frasco para injetáveis, injetando lentamente 5 ml (para um frasco para injetáveis de 10 mg), 15 ml (para um frasco para injetáveis de 30 mg) ou 29 ml (para um frasco para injetáveis de 60 mg) de água estéril para injetáveis através da tampa e direcionando a solução para a PAREDE INTERNA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS para minimizar a formação de espuma.
4. Misture suavemente e/ou inverta lentamente o frasco para injetáveis durante cerca de 1 minuto ou até a dissolução estar concluída. NÃO AGITE. Se surgir espuma, deixe a solução assentar no frasco para injetáveis até que a espuma desapareça (cerca de 5 minutos) e a solução se apresente límpida.
5. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. O produto reconstituído deve ser uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada e não deve ser administrada se for observada qualquer descoloração ou partículas.
6. Elimine possíveis resíduos que tenham ficado no frasco para injetáveis.
7. Kyprolis pode ser administrado diretamente através de perfusão intravenosa ou, em alternativa administrado numa bolsa intravenosa. Não administrar sob a forma de injeção intravenosa rápida ou de bólus.
8. Quando administrado através de bolsa intravenosa, utilize apenas uma agulha de calibre 21 ou superior (0,8 mm ou agulha com um diâmetro externo mais pequeno) para retirar a dose calculada do frasco para injetáveis e diluir para a bolsa intravenosa de 50 ou 100 ml contendo uma solução injetável de 5% de glucose.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de armazenamento após abertura e as condições são da responsabilidade do utilizador e não deverão ser superiores a 24 horas à temperatura de 2°C – 8°C.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para carfilzomib, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

No seguimento da avaliação dos dados disponíveis sobre bradicardia, obtidos a partir de ensaios clínicos, literatura científica e notificações espontâneas, incluindo 2 casos com uma relação temporal próxima (num intervalo igual ou inferior a 1 dia após a última perfusão de carfilzomib) e sintomas associados, que sugerem uma possível reação relacionada com a perfusão, um caso de *rechallenge* positivo, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC concluiu que a relação causal entre carfilzomib e bradicardia, como sintoma de uma reação relacionada com a perfusão, é possível. Por conseguinte, foi decidida a atualização da secção 4.4 do RCM para adicionar uma advertência relativa à bradicardia enquanto sintoma de uma reação relacionada com a perfusão. O folheto informativo foi atualizado em conformidade.

No seguimento da avaliação dos dados disponíveis sobre taquicardia ventricular, obtidos a partir de ensaios clínicos, literatura científica e notificações espontâneas, incluindo 2 casos com uma relação temporal próxima, e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que a relação causal entre carfilzomib e taquicardia ventricular não pode ser excluída. Por conseguinte, foi decidida a atualização da secção 4.4 do RCM para adicionar uma advertência relativa à comunicação de notificações de taquicardia ventricular em doentes a receber carfilzomib e da secção 4.8 para adicionar a taquicardia ventricular como reação adversa pouco frequente.

No seguimento da avaliação dos dados disponíveis, obtidos a partir da revisão cumulativa dos casos de prolongamento do intervalo QT, que demonstra a distribuição da origem dos acontecimentos graves revistos (total de 39 acontecimentos graves: espontâneos [n = 17], estudos não intervencionais pós-comercialização [n = 12], literatura científica [n = 6], solicitados [n = 2], ensaio clínico com o Titular da AIM como promotor [n = 1] e ensaio clínico com outro promotor [n = 1]), foi decidida a atualização da secção 4.4 para refletir a ocorrência do prolongamento do intervalo QT também no período pós-comercialização, para além do texto existente sobre notificações relevantes apenas em estudos clínicos.

No seguimento da avaliação dos dados disponíveis, obtidos a partir de ensaios clínicos, notificações espontâneas, incluindo 10 casos com uma relação temporal próxima, *rechallenge* e *dechallenge* positivos e um potencial efeito de classe, o PRAC considera que a relação causal entre carfilzomib e pancreatite aguda foi estabelecida. O relator do PRAC concluiu que é necessário atualizar a secção 4.8 do RCM para adicionar a pancreatite aguda como reação adversa pouco frequente. O folheto informativo foi atualizado em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a carfilzomib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) carfilzomib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.